



UNIVERSITÀ DI PISA

DIPARTIMENTO DI RICERCA TRASLAZIONALE E DELLE NUOVE  
TECNOLOGIE IN MEDICINA E CHIRURGIA

---

Corso di Laurea in Medicina e Chirurgia

«Il ruolo dell'Osservazione Breve Intensiva nella gestione del TIA»

RELATORI

Dott. Massimo Santini

Dott. Francesco Leoli

CANDIDATA

Emanuela Chella

Anno Accademico 2014/2015

## Indice

Introduzione .....	3
1. Il TIA .....	4
1.1 Premessa .....	4
1.2 Epidemiologia .....	5
1.3 Definizione .....	6
1.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio .....	8
1.5 Fisiopatologia .....	13
1.6 Clinica.....	15
1.7 Diagnosi .....	20
1.8 Elementi di diagnosi differenziale .....	28
1.9 Prognosi e score di rischio .....	35
1.10 Prevenzione secondaria .....	38
2. La gestione del TIA.....	43
2.1 Ospedalizzazione .....	43
2.2 Gli studi EXPRESS e SOS-TIA.....	43
2.3 Le linee guida .....	45
2.4 Osservazione Breve Intensiva.....	49
2.5 La gestione del TIA in OBI .....	50
3. Il ruolo dell'OBI: l'esperienza del DEA di Pisa .....	52
3.1 Materiali e metodi .....	52
3.2 Analisi dei dati.....	52

3.3	Discussione.....	76
	Conclusioni.....	79
	Bibliografia.....	81

## Introduzione

L'attacco ischemico transitorio o TIA è un episodio caratterizzato da sintomi neurologici focali o visivi, che si risolvono in breve tempo, per cui spesso il paziente si presenta all'osservazione medica quando il quadro clinico è già regredito completamente. In passato il TIA è stato spesso considerato una condizione patologica benigna, oggi invece si sa che esso rappresenta un importante fattore di rischio sia dal punto di vista cerebrovascolare, sia dal punto di vista cardiovascolare, nel breve e nel lungo termine. Per questo è essenziale che il paziente con ischemia cerebrale transitoria si rechi in Pronto Soccorso e venga valutato il più precocemente possibile per identificare l'eziopatogenesi dell'evento e mettere in atto in modo tempestivo gli interventi terapeutici più appropriati per trattare le comorbidità e ridurre i fattori di rischio. Secondo le linee guida il paziente colpito da TIA dovrebbe essere sottoposto rapidamente alle indagini diagnostiche necessarie a chiarirne le cause, preferibilmente nelle 24-48 ore successive all'evento. Questa valutazione viene svolta in regime di ricovero solo per i pazienti che presentino un rischio elevato di sviluppare un ictus ischemico o che abbiano gravi comorbidità che ne giustifichino l'appropriatezza. La permanenza dei pazienti con TIA nel reparto di Osservazione Breve Intensiva (OBI) del DEA consente di portare a compimento l'iter diagnostico e terapeutico iniziato in Pronto Soccorso in un arco di tempo ragionevolmente breve (di solito 24 ore) rispondendo così all'esigenza di un inquadramento clinico rapido, in regime di urgenza.

In questo lavoro di tesi, ho analizzato i pazienti ammessi nel reparto di Osservazione Breve Intensiva del DEA di Pisa in un periodo di tempo di quattro mesi (dal 1/10/2015 al 31/01/2016), con l'obiettivo di mettere in luce il ruolo, le criticità e le potenzialità dell'OBI nella gestione dell'Attacco Ischemico Transitorio.

## 1. Il TIA

### 1.1 Premessa

L'ischemia cerebrale transitoria o TIA (*Transient ischemic attack*) rappresenta un breve episodio di disfunzione neurologica causato da ischemia focale cerebrale o retinica, con sintomi clinici che durano tipicamente meno di un'ora in assenza di evidenza di infarto. In passato veniva definita come «improvvisa comparsa di segni e/o sintomi riferibili a deficit focale cerebrale o visivo attribuibile a insufficiente apporto di sangue di durata inferiore alle 24 ore». Questa definizione «time-based» è stata oggi sostituita da una definizione «tissue based», che prende in considerazione come elemento distintivo l'assenza di danno ischemico permanente e mette al centro della diagnosi di ischemia cerebrale transitoria non più la durata della sintomatologia, ma l'assenza di lesioni patologiche documentate con le tecniche diagnostiche di imaging.

Il TIA è stato impropriamente considerato una manifestazione clinica benigna, mentre costituisce oggi un vero e proprio campanello d'allarme per il rischio di accidenti cerebrovascolari, ma anche cardiovascolari, tale da rendere necessari interventi di prevenzione secondaria. Un paziente affetto da TIA, infatti, presenta un rischio di ictus a un anno aumentato di dieci volte rispetto alla popolazione generale di pari età e sesso (una percentuale compresa tra il 10 e il 17% dei pazienti sviluppa un ictus entro tre mesi<sup>1</sup>), con una maggior incidenza nelle 48 ore immediatamente successive all'evento e nella prima settimana. Anche il rischio di eventi cardiaci è elevato dopo un TIA: nei tre mesi successivi è stato osservato che il 2.6% dei pazienti vengono ospedalizzati per eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, angina instabile, aritmia ventricolare), mentre nel lungo termine – nel corso di cinque anni – i pazienti con TIA svilupperanno infarto miocardico o morte cardiaca improvvisa con una frequenza analoga a quella di insorgenza di ictus.<sup>2,3</sup>

Il TIA deve essere quindi considerato un'emergenza medica, per la quale è indicata la valutazione immediata in ospedale. Inoltre fino a un terzo dei pazienti colpiti da ictus presentano in anamnesi uno o più episodi di ischemia cerebrale transitoria, spesso misconosciuti. Ciò porta a ritenere che questa condizione sia sottostimata e spesso sottovalutata.

## **1.2 Epidemiologia**

Il TIA ha un'incidenza di circa 0,37- 1,1 su 1000 soggetti all'anno<sup>1</sup> e sembra rappresentare il motivo di accesso dello 0,3% dei pazienti del dipartimento di emergenza. La difficoltà nella definizione del TIA e l'apparente benignità e transitorietà del suo quadro clinico fanno sì che spesso l'episodio non giunga all'osservazione del medico e fanno pensare che la reale incidenza e prevalenza siano sottostimate. L'incidenza del TIA, in modo analogo all'incidenza dell'ictus, aumenta in modo significativo con l'età, indipendentemente dal genere e dall'etnia. Tuttavia sembrano esserci differenze legate all'etnia: in particolare è stata osservata un'incidenza maggiore negli afroamericani (a fronte di un'incidenza di 6,4 casi su 1000 nei pazienti di età superiore a 85 anni, è riportata un'incidenza di 16 su 1000 nei soli soggetti neri). I tassi di prevalenza sono diversi in rapporto alla fascia di età della popolazione in studio: negli uomini di età compresa tra 65 e 69 anni la prevalenza è del 2,7%, mentre è di 1,6% nelle donne; tra i 75 e 79 anni sale al 3,6 % negli uomini e al 4,1% nelle donne. Nei soggetti di età tra i 45 e i 65 anni il tasso di prevalenza complessivo è stimato intorno allo 0,4%. Tra i pazienti colpiti da ictus, la prevalenza di TIA precedente è riportata tra il 7 e il 40%, con una maggior frequenza nelle 24 ore precedenti o comunque nella settimana precedente l'evento. Infine è importante considerare che incidenza e prevalenza dei TIA possono avere grande variabilità in rapporto alle metodiche diagnostiche utilizzate: è stato stimato che assumere come criterio diagnostico l'assenza di anomalie alla RMN in alternativa alla TC porterebbe a una cospicua riduzione dell'incidenza dei TIA e a un aumento di quella di ictus. La categoria

diagnostica cui attribuire il paziente dipende dall'accuratezza degli esami effettuati (es. RM di diffusione).

### 1.3 Definizione

Come già accennato, la definizione tradizionale di attacco ischemico transitorio, fondata sul limite temporale delle 24 ore, elaborata negli anni '60 è stata abbandonata. Essa descriveva il TIA come «*a sudden, focal neurological deficit of presumed vascular origin lasting 24 hours*» («un improvviso deficit neurologico focale di presunta origine vascolare, che dura 24 ore»). Si presumeva infatti che la regressione completa dei sintomi entro le 24 ore significasse che non si era verificato alcun danno cerebrale irreversibile. La definizione di TIA quindi era applicabile a quei casi in cui la sintomatologia scompariva entro il suddetto limite, mentre gli eventi di durata compresa tra 24 ore e 7 giorni erano ritenuti «*reversible ischemic neurological deficits*». Una permanenza dei sintomi oltre la soglia dei 7 giorni era considerata invece correlata a una lesione infartuale e quindi definibile come *stroke* o ictus ischemico. Durante gli anni '70 l'osservazione che la maggior parte degli eventi di durata compresa tra 24 ore e 7 giorni erano associati all'infarto cerebrale fece comprendere l'inadeguatezza di questa soglia temporale nel classificare gli incidenti ischemici cerebrali. Ciò fu confermato in seguito dal rilievo, mediante TC ad alta risoluzione e in particolar modo mediante risonanza magnetica di diffusione, di lesioni ischemiche infartuali anche in una buona percentuale – fino a un terzo – dei “TIA di vecchia definizione”. In considerazione di queste osservazioni, un gruppo di studiosi degli eventi cerebrovascolari propose «*a tissue-based, rather than time-based, definition in 2002: “transient ischemic attack (TIA): a brief episode of neurological dysfunction caused by focal brain or retinal ischemia, with clinical symptoms typically lasting less than one hour, and without evidence of acute infarction”*» («una definizione basata sul danno tissutale, piuttosto che sulla durata temporale nel 2002: “attacco ischemico transitorio o TIA: un breve episodio di disfunzione neurologica causata da ischemia cerebrale focale o retinica, con sintomi clinici che durano tipicamente meno di un'ora, e

senza evidenza di infarto acuto”»). Gli elementi a favore di questa nuova definizione sono essenzialmente due:

- in prima istanza la soglia temporale delle 24 ore è fuorviante nel numeroso gruppo dei pazienti che, pur avendo una sintomatologia di durata inferiore alle 24 ore, presentano un infarto cerebrale associato; studi condotti tramite l'utilizzo della risonanza magnetica con metodica di diffusione hanno evidenziato che in quasi un terzo dei pazienti si riscontrano anomalie di restrizione della diffusione, per le quali è stata dimostrata l'evoluzione in lesioni ischemiche croniche (durante il monitoraggio con immagini T2 o FLAIR- Fluid-Attenuated Inversion Restriction);
- l'applicazione della definizione tradizionale può ostacolare l'esecuzione delle terapie indicate per l'ictus; gli interventi terapeutici di urgenza per l'ictus – come la trombolisi endovenosa con l'attivatore tissutale del plasminogeno – devono infatti essere messi in atto il più precocemente possibile e non oltre il limite di tempo delle 4,5-6 ore, mentre la vecchia definizione incoraggiava un atteggiamento attendistico da parte dei medici nell'eventualità di una risoluzione spontanea, invece che un approccio interventistico precoce e tempestivo.

Inoltre la maggior parte dei TIA definiti classicamente sono di breve durata: meno di un'ora in più del 60% dei pazienti, meno di due nel 70%, solo nel 14% più di sei ore. Dunque il limite delle 24 ore, oltre a non avere una relazione significativa con l'effettiva durata dell'evento ischemico, può avere una cattiva influenza sulle decisioni riguardanti la terapia e il momento opportuno per somministrarla. La nuova definizione pone l'accento sull'elemento anatomopatologico, che riflette il processo biologico sotteso all'evento clinico. Analogamente le definizioni *tissue-based* sono utilizzate nell'ambito delle patologie ischemiche che colpiscono altri organi e tessuti, come ad esempio angina e infarto miocardico. È più utile porre l'attenzione, piuttosto che sul decorso temporale, sulla patofisiologia, sulla causa sottostante l'ischemia. Questo nuovo approccio quindi rimanda a un utilizzo di test e tecniche di neurodiagnostica volti all'individuazione del danno cerebrale e della sua genesi vascolare.



Tuttavia esistono alcune criticità. La nuova definizione richiede l'uso di tecniche di imaging, la cui disponibilità è variabile da centro a centro, in relazione alle risorse a disposizione. L'avvento di tecniche più moderne e sensibili da un lato migliora l'accuratezza con cui è possibile fare diagnosi, dall'altro non consente di mettere a confronto i nuovi dati clinico-epidemiologici con i precedenti dati sul TIA (a questo scopo invece sarà utile prendere in analisi la durata dei sintomi). Inoltre la dicitura «tipicamente inferiore a un'ora» non è di fatto utile ai fini pratici, similmente alla precedente soglia delle 24 ore. Non è stato individuato un criterio temporale utile a discriminare gli infarti cerebrali con sintomi transitori dai sintomi transitori accompagnati da infarto, per cui è importante che tutti gli episodi di ischemia cerebrale acuta vengano inquadrati in regime di urgenza, a prescindere dal fatto che non abbiano un infarto tissutale sottostante o che siano associati a gradi minori o maggiori di lesione. Gli infarti cerebrali possono talora presentare sintomi solo transitori se localizzati in aree cerebrali meno eloquenti o in conseguenza della ridondanza delle reti neuronali e di fenomeni di neuroplasticità. Proprio per la scarsa rilevanza del limite di un'ora, la nuova definizione è stata revisionata e approvata dall'*American Heart Association* in questa forma: «*a transient episode of neurological dysfunction caused by focal brain, spinalcord, or retinal ischemia, without acute infarction*» («un episodio transitorio di disfunzione neurologica causato da ischemia cerebrale focale, midollare o retinica, in assenza di infarto acuto»), descrivendo l'attacco ischemico transitorio come un'entità fisiopatologica. La durata dei sintomi è tipicamente inferiore a una o due ore, ma non necessariamente: possono talvolta verificarsi episodi più duraturi, come avviene per gli attacchi anginosi.<sup>1</sup>

## **1.4 Eziopatogenesi e fattori di rischio**

I meccanismi patogenetici alla base dell'ischemia cerebrale transitoria non sono stati ancora compresi nella loro interezza. Ictus ischemico e ischemia cerebrale transitoria appartengono a uno spettro di gravi condizioni accomunate dall'ischemia cerebrale, ascrivibili a eziologie diverse:

1. Trombosi, in particolare delle arterie di grosso calibro, in corrispondenza delle biforcazioni;
2. Embolia: di origine cardiaca (vegetazioni valvolari, trombi murali), di origine arteriosa, di origine dall'arco aortico;
3. Ipoperfusione, dovuta a meccanismi emodinamici.

Gli attacchi ischemici transitori dipendono da una riduzione del flusso ematico cerebrale in un'area cerebrale localizzata e possono riflettere in via teorica il coinvolgimento di qualsiasi arteria cerebrale: la carotide interna o la carotide comune, le arterie cerebrali anteriore e media, l'arteria oftalmica, l'arteria vertebrale, l'arteria basilare, cerebellare o cerebrale posteriore e i rami penetranti di piccolo calibro che irrorano la capsula interna, il talamo e il tronco encefalico (TIA lacunari).

La classificazione eziologica degli attacchi ischemici transitori non è stata ancora approfondita. Sono state proposte anche per il TIA alcune classificazioni delineate per Pictus, come la classificazione TOAST (Trial of ORG 10172 in Acute Stroke Treatment).<sup>4,5</sup> Quest'ultima individua cinque gruppi di cause:

- I. Aterosclerosi di arterie di grosso calibro;
- II. Cardioembolismo (alto rischio/medio rischio);
- III. Occlusione di piccoli vasi (lacune);
- IV. Altre cause determinate;
- V. Altre cause non determinate.

L'occlusione dei grossi vasi rappresenta il meccanismo eziopatogenetico prevalente ed è dovuta alla degenerazione aterosclerotica di arterie di grosso calibro a livello extra o intracranico. Nella maggior parte dei casi l'evento patologico interessa il circolo arterioso anteriore di pertinenza della carotide, mentre in una minoranza il circolo posteriore vertebro-basilare. In particolare sono a maggior rischio di eventi ischemici quei segmenti vascolari che presentano placche aterosclerotiche determinanti una stenosi significativa, maggiore del 50%. La placca aterosclerotica è la protagonista del processo patogenetico:

essa nasce dall'accumulo di lipidi e dalla deposizione di fibre muscolari, fibre collagene e fibre elastiche a livello della tonaca intima delle arterie; nella sua evoluzione va gradualmente a occupare il lume vascolare determinando la stenosi e può andare incontro a complicanze, tra le quali la trombosi e l'embolizzazione (più frequentemente a partenza dalle placche "molli", contraddistinte da una componente lipidica prevalente e da un'attività infiammatoria e immunitaria che le rendono più vulnerabili rispetto alle placche calcifiche, più stabili). L'occlusione di una grossa arteria, quindi, può complicarsi con trombosi murale, ulcerazione o rottura della placca con embolizzazione ed emorragia intrapacca. Le placche ateromasiche si formano più frequentemente a livello dei punti di maggior turbolenza del vaso, sottoposti a maggior stress, come le biforcazioni. L'aterosclerosi costituisce il meccanismo principale soprattutto degli eventi ischemici nei soggetti di età più avanzata e nei soggetti con importanti fattori di rischio cardiovascolari (ipertensione, dislipidemia, diabete, abitudine al fumo).. Generalmente un'alterazione del flusso a livello della circolazione retinica o cerebrale si verifica quando il lume dell'arteria carotide interna risulta inferiore al valore di 2 mm (considerando un diametro normale di circa 7 mm, compreso tra 5 e 10 mm nelle donne). Tuttavia l'esatto grado di stenosi che mette maggiormente a rischio di insorgenza di TIA è ancora controverso.

Il focolaio emboligeno responsabile dei fenomeni ischemici può avere sede cardiaca e presentare come fattori favorenti la presenza di fibrillazione atriale, infarto miocardico acuto recente, valvulopatie o protesi valvolari, forame ovale pervio, endocarditi e miocardiopatie. Le embolie cerebrali di origine cardiaca sono associate più frequentemente a eventi ischemici cerebrali nei soggetti di età più giovane (prima dei 40 anni) ed è essenziale riconoscerle ai fini della prevenzione delle recidive. La causa prevalente di cardioembolismo è la fibrillazione atriale: il rischio di embolia cerebrale è aumentato di circa 17 volte nel caso di FA valvolare, in misura minore se l'aritmia complica una cardiopatia ischemica o ipertensiva e in caso di FA idiopatica. L'origine dell'embolia conseguente a infarto miocardico si può collocare sia in fase acuta a partenza da un trombo murale, sia in fase tardiva per l'instaurarsi di anomalie nella cinetica ventricolare o la formazione di un aneurisma della parete. Le endocarditi batteriche acute

si complicano in un quinto dei casi con embolia cerebrale e devono essere ipotizzate in base alla clinica del paziente (evento associato a febbre). Le endocarditi possono essere anche di origine non batterica, in particolare non devono essere trascurate nell'esame delle possibili cause quelle associate a neoplasie, lupus eritematoso sistemico e sindrome anticorpi antifosfolipidi.<sup>6</sup> L'embolo può avere origine anche a livello arterioso o dall'arco aortico. Non è del tutto chiaro, in realtà, se possa essere veramente chiamato in causa anche per il TIA il meccanismo embolico. In particolare si discute su come attacchi ischemici transitori ripetuti con identiche caratteristiche cliniche potrebbero derivare dal distacco successivo di emboli a partenza dalla stessa fonte emboligena ed è considerata improbabile l'eventualità che l'embolismo non causi danni permanenti al tessuto cerebrale e di conseguenza segni residui. A questo proposito è stato però riscontrato che in alcuni casi di embolismo documentato è presente una sintomatologia fluttuante dalla normalità all'anormalità nell'arco di 36 ore, interpretabile da un punto di vista clinico come TIA («accelerated TIA»), e che una presentazione clinica analoga può talvolta precedere infarti lacunari, derivanti però da una riduzione del flusso locale. È quindi più corretto considerare l'ipotesi di una patogenesi embolica nel caso di un singolo episodio transitorio soprattutto se di durata superiore a un'ora o nel caso di episodi multipli con diverse presentazioni cliniche, mentre attacchi ricorrenti di breve durata (2-10 minuti) sarebbero compatibili piuttosto con la patogenesi aterotrombotica a carico di un grosso vaso. Nel caso degli attacchi ischemici che coinvolgono i vasi retinici, osservazioni oftalmoscopiche hanno confermato l'ipotesi di una completa cessazione del flusso a livello locale, sulla cui natura (emboli di fibrina o aggregazione piastrinica) non si hanno ancora conoscenze.

L'occlusione dei vasi penetranti profondi di piccolo calibro, che causano l'insorgenza di infarti lacunari, sembra essere correlata alla presenza di microateromi o alla lipoialinosi (un ispessimento ialino delle arteriole conseguente a uno stress emodinamico cronico – detto arteriolosclerosi ialina – è comune nei soggetti anziani ipertesi) della parete vascolare e si associa a fattori di rischio come la patologia ipertensiva, il diabete mellito e l'età avanzata.<sup>7</sup>

Condizioni favorenti la comparsa di attacchi ischemici transitori sono anche la presenza di disturbi ematologici e stati ipercoagulativi, quali:

- Trombofilie ereditarie come i deficit di proteina C e S, il deficit di antitrombina III, la resistenza alla proteina C attivata, la presenza di fattore V di Leiden, mutazioni della protrombina e altri;
- Sindrome da anticorpi anti-fosfolipidi;
- Anemia falciforme.

Inoltre devono essere prese in considerazione anche condizioni dismetaboliche protrombotiche come iperomocistinememia, ipertriglicemidemia e iperlipoproteinemie. Tra le cause più rare di eventi ischemici cerebrali vanno inserite anche le vasculiti cerebrali, di genesi infiammatoria primitiva (arterite in corso di lupus eritematoso sistemico, arteriti a cellule giganti ecc.) oppure secondarie a danno tossico (per esempio da farmaci) e da radiazioni.

Infine esiste un piccolo numero di casi che riguardano pazienti con carotidi normali, non dovuti a embolismo a partenza da cuore e vasi, ma che seguono l'esecuzione di angiografie e procedure diagnostico-interventistiche vascolari.

I fattori di rischio per l'insorgenza di TIA ricalcano quelli identificati per l'ictus (e in gran parte sono sovrapponibili ai fattori di rischio cardiovascolari) e possono essere suddivisi in:

- fattori non modificabili: età, sesso, familiarità e fattori genetici, fattori etnici, menopausa precoce, storia di gravidanza patologica per eventi ostetrici negativi placentammediati (preeclampsia e/o disordini ipertensivi in gravidanza, diabete gestazionale e altri);
- fattori modificabili: ipertensione arteriosa, cardiopatie – in particolar modo fibrillazione atriale, infarto miocardico acuto, cardiomiopatie, valvulopatie, forame ovale pervio e aneurisma del setto interatriale, placche arco aortico –, ipertrofia ventricolare sinistra, diabete mellito, dislipidemia, obesità,

iperomocisteinemia, stenosi carotidea asintomatica, abitudine al fumo di sigaretta, eccessivo consumo di alcool, ridotta attività fisica e sedentarietà, dieta, anemia falciforme, precedenti ictus o TIA.

Altri fattori probabilmente aumentano il rischio di ictus e ischemie cerebrali, ma al momento non appaiono completamente documentati come fattori indipendenti di rischio: emicrania, sindrome metabolica, sindrome delle apnee ostruttive da sonno, insonnia, uso di contraccettivi orali, terapia ormonale sostitutiva, anticorpi antifosfolipidi, aumento dell'apoB/apoA1 ratio, aumento della lipoproteina (a) e della Lp-PLA2, alterazioni dei fattori dell'emostasi, infiammazione e infezioni, malattie infiammatorie intestinali, uso di droghe, inquinamento atmosferico, lesioni vascolari neuroradiologicamente evidenti ma clinicamente silenti, acido urico, eccessivo stress, orari di lavoro eccessivi (>55 ore/settimana), basso livello di istruzione, condizioni socio-economiche povere, depressione.<sup>8</sup> Inoltre, come enunciato nelle ultime raccomandazioni ISO SPREAD «il profilo dei fattori di rischio cardiovascolare differisce a seconda dei diversi sottotipi di ictus ischemico. La fibrillazione atriale e la cardiopatia ischemica sono prevalenti nei pazienti con ictus cardioembolico; l'ipertensione e il diabete nei pazienti con ictus lacunare; l'arteriopatia periferica, l'ipertensione, il diabete e un precedente attacco ischemico transitorio nei pazienti con ictus aterotrombotico».

## **1.5 Fisiopatologia**

Il TIA deriva da una transitoria condizione di ischemia – ovvero di discrepanza tra l'apporto di sangue e le reali necessità del tessuto – che si instaura acutamente e transitoriamente, senza però dare origine a lesioni irreversibili (tipiche invece dell'ictus). Il cervello è un organo caratterizzato da un'intensa attività metabolica e necessita pertanto di un costante flusso ematico per garantire una corretta perfusione tissutale (al di sopra di 20 ml/100grammi di tessuto al minuto, pari a circa il 15% della gittata cardiaca). In

condizioni di ridotta perfusione il tessuto cerebrale aumenta l'estrazione di ossigeno nel tentativo di compensarne la carenza e le cellule rimangono vitali, anche se con funzionalità compromessa, fino alla soglia di 12 ml/100 grammi di tessuto. Se il flusso si riduce sotto questa soglia si verificano importanti alterazioni della funzionalità cellulare che ne compromettono l'integrità in modo irreparabile: in particolare si ha un'alterazione del funzionamento delle pompe ioniche di membrana tale da determinare l'ingresso di acqua dallo spazio extra cellulare e una condizione di edema citotossico. Una riduzione del flusso ematico cerebrale a livelli insufficienti dunque causa una discrepanza tra offerta e domanda di ossigeno e nutrienti che, se si protrae, può condurre a un danno ischemico cerebrale irreversibile (e dal punto di vista clinico a un ictus). L'edema citotossico diventa visibile da un punto di vista anatomopatologico in modo sempre più evidente a partire da due ore dall'interruzione del flusso e dopo circa sei ore compare anche l'edema vasogenico, che consegue all'alterazione della barriera ematoencefalica. In fase acuta la lesione è costituita da una regione centrale, dove si localizza il tessuto danneggiato irreversibilmente, e da una porzione periferica, chiamata *penombra*, formata dalle cellule ancora vitali che hanno ridotto la loro funzionalità, ma che potrebbero recuperarla con la rivascolarizzazione. Proprio sul recupero di questa regione potenzialmente salvabile si incentra la terapia oggi a disposizione per l'ictus ischemico.

Il flusso ematico cerebrale è regolato da molteplici meccanismi emodinamici, umorali, metabolici e neurogenici. I vasi cerebrali, in primo luogo, possiedono una capacità intrinseca di mantenere costante il flusso cerebrale, se la pressione arteriosa sistemica si mantiene entro limiti tali da garantire la pressione di perfusione cerebrale (ovvero valori di pressione arteriosa media compresi tra 60 e 160 mmHg): in presenza di un aumento della pressione arteriosa si verifica un aumento delle resistenze vascolari e una vasocostrizione, l'opposto se la pressione sistemica si abbassa. Nei soggetti ipertesi i limiti dell'autoregolazione cerebrale sono spostati verso valori più alti (questo fatto deve essere tenuto in considerazione perché portare la pressione arteriosa a livelli inferiori, ritenuti normali nei normotesi, potrebbe causare in questi pazienti un'ipoperfusione cerebrale). In condizioni patologiche, come l'ischemia, questo meccanismo protettivo viene perso e la

perfusion cerebrale risulta dipendente in modo passivo dalla pressione sistemica. I vasi cerebrali, inoltre, sono sensibili alla pressione parziale di anidride carbonica: un suo aumento è seguito da vasodilatazione e incremento del flusso. Anche l'ipossia è uno stimolo per l'aumento del flusso ematico cerebrale ma in misura minore, mentre l'iperossia ha l'effetto opposto. Minor importanza ha lo stimolo dato dalle variazioni del pH, con effetto vasodilatante dell'acidosi e vasocostrittore dell'alcalosi. A livello locale poi giocano diversi fattori di tipo metabolico, a partenza dall'endotelio, il quale genera diversi segnali che influenzano il tono vasale (in condizioni patologiche la ridotta disponibilità di NO ed il rilascio di endotelina sono potenti mediatori della vasocostrizione).<sup>9</sup>

## **1.6 Clinica**

L'attacco ischemico transitorio si caratterizza dal punto di vista clinico dall'insorgenza improvvisa, acuta, di segni e sintomi neurologici di varia natura e complessità. I sintomi sono focali, dal momento che sono l'espressione di un'ipoperfusione cerebrale localizzata, e transitori (tipicamente durano meno di un'ora)<sup>1</sup> e regrediscono quando viene ristabilito il flusso appropriato grazie alla risoluzione dell'occlusione vascolare (ad esempio grazie alla dissoluzione o al passaggio dell'embolo in regioni più distali o clinicamente silenti) o al compenso da parte del circolo collaterale. Talvolta, dal momento che il ristabilirsi della perfusione è influenzato sia da fattori sistemici (gittata cardiaca, pressione arteriosa, viscosità ematica) sia dai fattori locali, il quadro clinico può essere fluttuante. Inoltre la durata della sintomatologia sembra essere correlata con l'eziologia dell'attacco ischemico: l'occlusione aterotrombotica dei vasi di grosso calibro produce tipicamente episodi di breve durata (da minuti a poche ore), spesso ricorrenti e stereotipati, mentre il meccanismo embolico è associato a sintomi neurologici focali che permangono per un periodo più prolungato, di ore, e caratterizzano episodi singoli, non recidivanti.<sup>10</sup> Dunque il paziente con TIA spesso giunge all'osservazione del medico paucisintomatico o asintomatico. Il TIA tipicamente si presenta con sintomi cosiddetti negativi, espressione



di una perdita di funzione, come ad esempio emiparesi, afasia e *amaurosis fugax*. Sintomi positivi (come visione di linee o punti luminosi oppure crisi convulsive) hanno una minor probabilità di essere associati a un TIA.<sup>11</sup> Si possono identificare delle sindromi caratteristiche del territorio di distribuzione del ramo vascolare interessato, che permettono di correlare il dato clinico a quello fisiopatologico (*Tabella 1*)

**Tabella 1**

<b>TIA del circolo anteriore</b>	<b>TIA del circolo posteriore</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amaurosi fugace (arteria oftalmica).</li> <li>• Afasia</li> <li>• Neglect (emiinattenzione)</li> <li>• Emiparesi</li> <li>• Emianestesia</li> <li>• “Limb-shaking transient ischemic attack” (preocclusione carotide interna)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atassia-vertigini</li> <li>• Cefalea</li> <li>• Emiparesi- tetraparesi</li> <li>• Deficit dei nervi cranici</li> <li>• Segni e sintomi alterni</li> </ul>

Le sindromi del circolo anteriore comprendono i quadri clinici che derivano dall’interessamento delle arterie carotidi interne, cerebrali medie, cerebrali anteriori e dei loro rami, che nel complesso garantiscono l’80% del flusso ematico cerebrale e sono implicate nell’80% degli attacchi ischemici transitori.

L’*amaurosis fugax* è il sintomo correlato a un’anomalia nel flusso a livello dell’arteria oftalmica, ramo emesso dalla carotide interna, quindi distale rispetto alla biforcazione, ed è altrimenti denominata cecità mon oculare transitoria. Essa consiste nella perdita della vista a livello di un emicampo visivo, che avviene tipicamente in modo graduale con la discesa di un’ombra che cala orizzontalmente fino a oscurare totalmente la visione dell’occhio colpito e permane per un tempo che varia da pochi secondi fino a circa un minuto.<sup>12</sup> Talvolta si verifica la perdita soltanto di una porzione del campo visivo o la

comparsa di una visione luminosa o offuscata. Gli attacchi ischemici transitori con amaurosi sono più frequentemente stereotipati rispetto ai TIA di pertinenza emisferica. La cecità mon oculare, oltre ad entrare in diagnosi differenziale con altre patologie di ambito oculistico, deve essere distinta dall'emianopsia omonima che può costituire la manifestazione clinica di un attacco ischemico transitorio legato alla stenosi dell'arteria cerebrale posteriore.

L'ischemia del territorio dell'arteria cerebrale media può associarsi a diversi quadri sintomatologici:

- nel caso derivi da un interessamento prossimale emiplegia, emianestesia, emianopsia omonima controlaterali alla lesione e afasia globale (se è interessata l'arteria cerebrale di sinistra) o *neglect* (se è interessata la destra);
- se è colpito il ramo superiore di divisione, afasia espressiva o di Broca (per il ramo sinistro) oppure *neglect* del lato sinistro (per il ramo destro) ed emiparesi con maggior coinvolgimento di volto e arto superiore rispetto all'inferiore;
- se è interessato il ramo di divisione inferiore di sinistra, afasia sensoriale (di Wernicke) con ipoestesia e lieve deficit di forza controlaterali; se è interessato il ramo di divisione inferiore di destra ipoestesia e deficit di forza controlaterali, talvolta emianopsia.

Quando a essere colpita è l'arteria cerebrale anteriore possono verificarsi emiparesi controlaterale, più marcata a livello dell'arto inferiore, e incontinenza urinaria.

Infine appartengono alle sindromi del circolo anteriore anche le sindromi lacunari, legate all'ischemia delle piccole arterie perforanti: la sindrome sensitivo-motoria, la sindrome motoria pura, la sindrome sensitiva pura, l'emiparesi atassica – un'emiparesi controlaterale a cui si accompagna dismetria –, disartria pura o associata ad adiadococinesia della mano, emicorea-emiballismo, distonie focali, deficit dell'oculomozione. È stato osservato che gli ictus causati dall'occlusione delle arterie penetranti sono tipicamente intermittenti all'esordio e spesso è possibile, nell'intervallo tra

un episodio e l'altro, una completa ripresa dello stato precedente l'evento, dato che ha messo in discussione la definizione di "TIA lacunari". A questo proposito è stata proposta la dicitura di «capsular warning syndrome» per identificare episodi ricorrenti e stereotipati di gravità crescente di deficit stenici di volto e arti, che culminano nello sviluppo di un ictus lacunare.<sup>13</sup>

Una stenosi critica della carotide interna, oltre che con i TIA emisferici, può dare segno di sé con i cosiddetti *limb-shaking transient ischemic attacks*, forme più rare caratterizzate da movimenti involontari degli arti di breve durata, definiti come «trembling, shaking, twisting, drawing up, or moving irregularly»<sup>14</sup>, che coinvolgono tipicamente il braccio e la mano oppure contemporaneamente la mano, l'arto superiore e l'arto inferiore di un emilato.

Le sindromi del circolo posteriore, costituito dalle arterie vertebrali, dalle arterie basilari, dalle arterie cerebrali posteriori e i loro rami, caratterizzano una quota minoritaria, circa il 20%, dei TIA. In generale è importante ricordare che l'ischemia vertebro-basilare rarissimamente si presenta con un unico sintomo o segno. Lo spettro clinico, infatti, può comprendere diversi disturbi di grado variabile e variamente associati:

- vertigine e instabilità (con alterazione del livello di coscienza o con vomito);
- atassia e tremore;
- nistagmo, paralisi dello sguardo e diplopia;
- disartria con disfagia;
- cefalea;
- emianopsia laterale omonima (per interessamento dell'arteria cerebrale posteriore);
- deficit motori o sensitivi dei quattro arti, come debolezza e intorpidimento bilaterale di braccia e gambe accompagnati da un senso di pesantezza (l'occlusione completa della basilare è causa della *locked-in syndrome*, che rappresenta quindi l'estrema conseguenza di una abolizione del flusso in questo vaso);
- sindromi alterne, ovvero sindromi causate dal coinvolgimento dei nuclei dei nervi cranici a livello del tronco encefalico e delle vie lunghe motorie e sensitive che

transitano da e verso il midollo spinale: sono caratterizzate da segni e sintomi riferibili all'interessamento dei nervi cranici omolaterali e da segni e sintomi legati all'interessamento delle vie motorie e sensitive omolaterali o controlaterali, a seconda che si verifichino a monte o valle della decussazione delle suddette vie.  
(Tabella 2)

**Tabella 2**

<b>Sindromi alterne troncoencefaliche</b>		
<b>Sindromi mesencefaliche</b>	S. di Weber	Paralisi omolaterale III, emiplegia/emiparesi controlaterale.
	S. di Benedikt	Paralisi omolaterale III, emiplegia/emiparesi controlaterale. Tremore controlaterale.
	S. di Parinaud	Paralisi dei movimenti oculari di verticalità e della convergenza. Pupille normali o midriatiche, assenza riflesso alla luce o s. Argyll-Robertson.
	S. di Millard- Gubler	Paralisi omolaterale VII (periferica) e deficit retto esterno (VI n.c.) Emiparesi/emiplegia controlaterali

<b>Sindromi pontine</b>	S. di Raymond	Paralisi abducente omolaterale. Emiplegia/emiparesi controlaterale.
	S. di Foville	Omolateralmente: Paralisi dei movimenti coniugati di lateralità dello sguardo; Paralisi VI e VII n.c., segni cerebellari. Controlateralmente: Emianestesia tattile e profonda.
<b>Sindromi bulbari</b>	S. di Wallemberg	Anestesia termodolorifica dell'emivolto omolaterale e degli arti controlaterali). Paralisi ipsilaterale della corda vocale, del palato molle. Atassia, vertigine, sindrome di Horner omolaterale.

## 1.7 Diagnosi

La diagnosi di attacco ischemico transitorio è prima di tutto anamnestica. È fondamentale la raccolta di un'anamnesi dettagliata e corretta, a partire dalla sintomatologia dell'episodio occorso, che può essere ancora presente, in via di risoluzione o già regredita. Non esiste un test diagnostico per il TIA: il gold standard è l'inquadramento clinico effettuato il più precocemente possibile e la diagnosi dipende da

quanto riferito dal paziente e dall'interpretazione del medico.<sup>15</sup> È importante interrogare il paziente (ed eventualmente i familiari o i testimoni dell'episodio) su:

- natura dei sintomi: in genere si tratta di sintomi negativi (legati a perdita o indebolimento di funzione); la presenza di sintomi isolati o di associazioni di sintomi può suggerire il territorio vascolare coinvolto;
- progressione e decorso dei sintomi, da tenere in considerazione nella diagnosi differenziale con altre patologie (è utile ricordare che quando il TIA coinvolge più di una funzione tutti i deficit esordiscono contemporaneamente) ma anche per cercare di ricostruire il tipo eziologico di TIA (combinando questo dato con quello della durata);
- durata: è fondamentale conoscere il tempo trascorso dall'esordio dei sintomi soprattutto se questi sono ancora presenti, perché non è possibile prevedere l'evoluzione dell'evento ischemico e la terapia dell'ictus (la trombolisi endovenosa in prima istanza) è indicata solo all'interno di una finestra temporale piuttosto ristretta (di 4,5-6 ore); inoltre, la durata dei sintomi può essere un indizio della patogenesi (ad esempio TIA di breve durata, ripetuti e stereotipati – come discusso nel paragrafo 1.6 sono tipicamente dovuti a occlusione di grossi vasi) e correla con la prognosi, rappresentando uno degli indicatori del rischio di ictus;
- eventuali sintomi non neurologici associati, che possono essere utili nell'esclusione di altre patologie. (*Tabella 3*)

**Tabella 3**

<b>Aspetti chiave per l'anamnesi dell'Attacco Ischemico Transitorio</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Età e altri elementi dell'anamnesi personale e familiare</b> (per definire probabilità a priori di un evento cerebrovascolare)</li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Natura dei sintomi (positivi o negativi?)</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Esordio e decorso</b></li></ul>
<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Durata</b></li></ul>

- |  |
|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Fattori precipitanti</b></li> </ul>  |
| <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Sintomi associati (ad esempio cefalea e/o perdita di coscienza durante o dopo gli attacchi)</b></li> </ul> |

L'anamnesi deve comprendere anche la storia clinica del paziente, in particolar modo la presenza di comorbidità, fattori di rischio e precedenti episodi di ischemia cerebrale, e le eventuali terapie che il paziente assume quotidianamente.

La visita prosegue con la valutazione del paziente all'esame obiettivo, che deve porre l'attenzione in particolare sull'obiettività cardiaca – andando a ricercare in particolare aritmie, soffi, presenza di ipertensione arteriosa, anomalie a livello dei polsi periferici (deve essere eseguita l'auscultazione delle carotidi, per rilevare eventuali soffi da stenosi) – e neurologica. L'esame obiettivo neurologico è maggiormente indicativo durante l'episodio, ma nella maggior parte dei casi il paziente giunge all'osservazione a sintomatologia già regredita o in via di risoluzione. In particolare l'esame obiettivo dovrebbe concentrarsi su:

- orientamento spazio-temporale, stato di coscienza e attenzione;
- esame della motilità volontaria (movimenti consentiti dai diversi gruppi muscolari, tono muscolare, forza muscolare, prove di Mingazzini (agli arti superiori e inferiori e Mingazzini sensibilizzato);
- riflessi normali e patologici;
- esame del sistema cerebellare: atassia e incoordinazione motoria (prove sia ad occhi aperti sia ad occhi chiusi) dismetria (ad esempio prove indice-naso), asinerzia, adiadococinesia, tremore cinetico o intenzionale e statico, disturbi della parola e della scrittura, disturbi del tono muscolare (ridotta resistenza ai movimenti passivi, prova del rimbalzo);
- stazione eretta, deambulazione (prova della spinta, segno di Romberg) e andatura

(atassia sensitiva, atassia cerebellare, ecc.);

- sensibilità (ipoestesia, distestesia, parestesia, anestesia);
- nervi cranici: in particolare esame della visione periferica e estensione del campo visivo (I n.c.), movimenti oculari (III, IV, VI), sensibilità a livello del volto ed esame dei muscoli masticatori (V), esame del VII n.c o faciale (si chiede al paziente di mostrare i denti, si valuta l'eventuale presenza di deviazione della rima buccale), disturbi uditivi e dell'equilibrio, presenza di vertigini e nistagmo (VIII), disfagia, disfonia (IX, X), deviazione della lingua al movimento di protrusione (XII).

Il percorso diagnostico, quindi, prosegue con l'esecuzione di esami ematici di laboratorio, monitoraggio dei parametri vitali, ECG e tecniche di *neuroimaging* (di preferenza la TC cranio basale) e, con minor urgenza, l'ecodoppler dei vasi cerebroafferenti.

*Esami ematici.* Gli esami di laboratorio eseguiti routinariamente in caso di sospetto ictus o TIA comprendono:

- emocromo;
- coagulazione (tempo di protrombina, tempo di tromboplastina parziale attivata, INR);
- funzione renale (creatininemia, elettroliti sierici);
- glicemia, dosaggio dei lipidi;
- indici di necrosi miocardica (troponina).

Questi esami di laboratorio sono utili per escludere i «TIA mimics» (es. ipoglicemia) e possono indirizzare verso cause più rare di eventi trombotici (es. policitemia vera). In pazienti di giovane età con TIA, quando non sia presente un significativo rischio vascolare e non sia nota l'eziologia dell'evento, possono essere richiesti test della coagulazione aggiuntivi (proteina C, proteina S, antitrombina III, fibrinogeno, fattore V di Leiden, resistenza alla proteina C attivata, D-dimero, anticorpi antifosfolipidi, test LAC, ecc.).<sup>1</sup>



Le tecniche di diagnostica per immagini devono essere utilizzate il più precocemente possibile entro le 24 ore dall'esordio e comprendono la tomografia computerizzata e la risonanza magnetica.

*Tomografia computerizzata.* La tomografia computerizzata (TC) del cranio rappresenta l'indagine di prima istanza nella patologia cerebrovascolare grazie alla sua diffusione, alla rapidità di esecuzione e all'elevata sensibilità nel riconoscere le emorragie intracraniche in acuto. La sua importanza è, infatti, prima di tutto legata alla possibilità di escludere l'emorragia cerebrale e quindi di effettuare la diagnosi differenziale con gli imitatori del TIA (ad esempio ematomi sottodurali cronici, masse cerebrali, ri-sacerbazioni di sclerosi multipla ecc.). La TC in acuto in caso di attacco ischemico transitorio è negativa e può essere opportuno ripetere l'esame per controllo a 24-36 ore per escludere la presenza di lesione ischemica, non ancora visibile nella TC precedente. Anche in caso di ictus la TC solitamente non rileva lesioni ischemiche in fase iperacuta (prime 12 ore), solo in una minoranza di casi possono comparire sfumate ipodensità cortico-sottocorticali all'interno del territorio vascolare, che però diventano più nette dopo le 12 ore. Grazie alla TC è possibile inoltre fare ulteriori approfondimenti diagnostici mediante l'uso del mezzo di contrasto per studi di angio-TC e di perfusione. Infine lo studio TC dell'encefalo può fornire informazioni utili nell'inquadramento diagnostico e nella valutazione del rischio, come la presenza di esiti ischemici, encefalopatia vascolare cronica e leucoaraiosi (il rilievo di leucoaraiosi sembra correlare con un maggior rischio di ictus successivo<sup>16</sup>).

*Risonanza magnetica.* La risonanza magnetica (RM) ha un ruolo ancora limitato nelle prime fasi dell'evento ischemico, per la minor disponibilità delle apparecchiature e la più complessa gestione dei pazienti non collaboranti. Nello studio dell'ictus ischemico la RM permette di identificare sia reperti di tipo emodinamico (alterazioni del flusso ematico) sia di tipo fisiopatologico (alterazioni del segnale e anomalie morfologiche dovute all'effetto massa, anche mediante l'uso del mdc). Rispetto alla TC, ha tuttavia il difetto di non riuscire a rilevare i sanguinamenti nelle prime ore dall'evento acuto. La

risonanza può essere eseguita in basale (si ha maggior sensibilità nelle sequenze FLAIR) o con mezzo di contrasto; inoltre sono oggi disponibili studi di diffusione e perfusione che hanno migliorato ulteriormente la sensibilità di questa metodica. In fase iperacuta si osservano alla RM basale alterazioni di segnale del vaso occluso, che appare iperintenso nelle sequenze FLAIR, particolarmente sensibili alla rilevazione di anomalie del segnale vascolare, con risultati paragonabili all'angio-RM. Durante le prime quattro-sei ore dall'occlusione le alterazioni del tessuto ischemico sono più difficilmente osservabili (l'edema citotossico è correlato a un aumento di acqua intracellulare ancora modesto), ma sono visibili alle sequenze FLAIR con buona sensibilità entro le prime tre ore. Con l'avvento dello studio di diffusione, è possibile oggi visualizzare in fase precoce le aree ischemiche, dal momento che l'edema citotossico determina una restrizione della diffusione dell'acqua, che genera un segnale iperintenso; in caso di ictus ischemico, le aree individuate alla RM di diffusione corrispondono completamente al focolaio infartuale che si stabilizza stabilmente in seguito. Lo studio di perfusione invece si avvale dell'uso del mezzo di contrasto paramagnetico, che causa uno sfasamento degli spin nel tessuto cerebrale adiacente ai vasi con perdita del segnale e riduzione dei tempi di rilassamento T1 o T2; la RM di perfusione è in grado di evidenziare l'ipoperfusione regione già a distanza di pochi minuti dall'interruzione del flusso, analizzando il tempo medio di transito, il flusso ematico cerebrale e il volume ematico cerebrale. L'utilizzo combinato di queste due tecniche di diffusione e perfusione, nello studio dell'ictus ischemico, consente di discriminare all'interno dell'area ischemica la zona corrispondente alla penombra ischemica (caratterizzata da ridotta perfusione e a rischio di infarto, ma con possibilità di recupero) dalla zona necrotica (fenomeno del *mismatch* o disaccoppiamento). L'applicazione di queste due metodiche ai pazienti con TIA ha messo in evidenza che<sup>1,17</sup>:

- si riscontra una positività alla RM di diffusione nel 39% dei casi;
- si evidenziano anomalie alla RM di perfusione in circa un terzo dei casi;<sup>18</sup>
- la positività alla RM di diffusione è associata a numerose caratteristiche cliniche, come maggior durata dei sintomi, deficit motori, afasia, occlusione dei grossi vasi all'angioRM;

- la presenza di lesioni visibili alla RM di diffusione ha anche importanti implicazioni prognostiche e correla con gli *score* di rischio (specialmente se le anomalie di diffusione sono multiple): i pazienti con TIA e positività alla RM di diffusione sono soggetti a un rischio maggiore di eventi ischemici ricorrenti e ictus;
- infine questo reperto potrebbe essere utile per identificare i pazienti da trattare con terapie più incisive.<sup>1</sup>

*Valutazione cardiaca.* La valutazione cardiaca è particolarmente importante nei pazienti nei quali si sospetta una genesi cardioembolica dell'attacco ischemico transitorio. In prima istanza, deve essere eseguito il prima possibile un elettrocardiogramma a 12 derivazioni, per monitorare il ritmo cardiaco e le sue alterazioni, prima tra tutte la fibrillazione atriale, che se sconosciuta rappresenta la più frequente causa di TIA criptogenetico. Nei pazienti in cui non venga individuata una causa all'ECG o all'imaging, può essere indicato in questo senso anche un monitoraggio Holter del ritmo cardiaco e, qualora non ci sia evidenza di aritmia neanche al monitoraggio di 24 ore, un controllo ambulatoriale per numerose settimane (ed eventualmente un monitoraggio a lungo termine tramite elettrodi elettrocardiografici impiantabili per il rilevamento della fibrillazione atriale parossistica occulta<sup>19</sup>). L'ecocardiografia (preferibilmente transtoracica perché meno invasiva e meglio tollerata dell'ecografia trans-esofagea, che, essendo più sensibile, viene utilizzata in caso di ecografia transtoracica negativa) può essere indicata nei pazienti candidati alla terapia anticoagulante, in caso di sospetta endocardite o in caso l'eziologia sia ancora oscura, dal momento che il riscontro di condizioni quali patologia valvolare, forame ovale pervio, aterosclerosi dell'arco aortico potrebbe richiedere una gestione diversa.<sup>1</sup>

*Studio dei vasi intra ed extracranici.* Lo studio dei vasi extracranici può essere eseguito con ecodoppler dei vasi cerebroafferenti (VCA), angioRM e angioTC. Idealmente la valutazione dei vasi intra ed extracranici dovrebbe essere eseguita il più rapidamente possibile, la scelta del tipo d'indagine può dipendere dalla disponibilità nei

singoli centri o da condizioni mediche particolari (ad esempio insufficienza renale, portatori di pacemaker). L'ecografia, associata al color doppler, rappresenta il primo approccio diagnostico allo studio dei vasi epiaortici: è una metodica non invasiva, ripetibile, di facile esecuzione (anche se operatore dipendente) ed è dotata di elevata accuratezza diagnostica. Mediante lo studio ecografico dei vasi cerebroafferenti è possibile visualizzare stenosi e placche aterosclerotiche, mentre grazie allo studio color doppler si possono stimare la velocità, la direzione, la morfologia del flusso e calcolare gli indici di resistenza e di pulsatilità. In particolare il doppler VCA consente di rilevare stenosi della carotide interna emodinamicamente significative ( $>50\%$ ; il livello di stenosi critica corrisponde al  $70\%$ ) in una quota di pazienti con TIA o ictus compresa tra l' $8\%$  e il  $31\%$  e permette la valutazione della biforcazione carotidea.<sup>20</sup> All'ecografia è possibile anche rilevare caratteristiche strutturali delle placche carotidee, ove presenti, ed è stato osservato che esiste una differenza tra i pazienti con TIA e i pazienti colpiti da ictus: le placche iperecogene visibili con ecografia ad alta risoluzione B-mode correlano con i fattori di rischio vascolari convenzionali e con l'ictus ischemico da occlusione dei grossi vasi (piuttosto che con gli altri sottotipi di ictus e con il TIA).<sup>21</sup> Lo studio dei vasi intracranici può essere svolto mediante ecodoppler transcranico, angioTC, angioRM e angiografia cerebrale (che non rappresenta oggi un'indagine di prima istanza). Il doppler transcranico è in grado di studiare il circolo arterioso intracranico (mediante sonde a bassa frequenza attraverso tre finestre acustiche, temporale, orbitaria e occipitale, rispettivamente per la valutazione del circolo di Willis, dell'arteria oftalmica e della cerebrale anteriore controlaterale, e del tratto intracranico delle arterie vertebrali, del tronco basilare e delle cerebellari posteroinferiori) e di individuare le stenosi intracraniche (con alto valore predittivo negativo e basso valore predittivo positivo, in conseguenza della bassa prevalenza generale di stenosi intracraniche, più frequenti nelle popolazioni asiatiche). Il doppler transcranico inoltre rileva «segnali microembolici», che rappresentano un marker di rischio nei pazienti con TIA di origine carotidea.<sup>1,22</sup>

## 1.8 Elementi di diagnosi differenziale

L'attacco ischemico transitorio entra in diagnosi differenziale con una notevole varietà di patologie, che vengono considerate dei veri e propri imitatori, i «TIA mimics».<sup>15</sup> Secondo le raccomandazioni della Italian Stroke Organization (ISO SPREAD)<sup>23</sup> «non è indicato considerare TIA, sulla base della definizione dell'OMS [...] la perdita di coscienza, le vertigini, l'amnesia globale transitoria, i drop attack, l'astenia generalizzata, lo stato confusionale, e l'incontinenza sfinterica quando presenti isolatamente». Bisogna però considerare che spesso il quadro clinico non viene riportato dal paziente nella sua completezza ed eventuali altre manifestazioni cliniche, precedenti o associate all'evento, possono essere omesse nel riferire la sintomatologia occorsa (per questo, frequentemente, sintomi come la vertigine o la perdita di coscienza, anche se isolati, vengono indagati come di possibile genesi ischemica cerebrale). (*Tabella 4*)

Tabella 4

Sintomi non accettabili per la diagnosi di TIA
<p><b>Sintomi focali:</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Perdita di coscienza</li><li>• Sensazione di instabilità</li><li>• Astenia generalizzata</li><li>• Confusione mentale</li><li>• Perdita o calo del visus associati a ridotto livello di coscienza</li><li>• Incontinenza di feci e urine</li></ul>

**Uno dei seguenti sintomi se isolati:**

- **Vertigine**
- **Diplopia**
- **Disfagia**
- **Perdita d'equilibrio**
- **Sintomi sensitivi confinati a una parte di un arto o al volto**
- **Acufeni**
- **Scotomi scintillanti**
- **Amnesia**
- **Drop attacks**

*Sincope.* La sincope è un'improvvisa e transitoria perdita di coscienza associata a perdita del tono posturale, talvolta preceduta da sintomi pre-sincopali, che si risolve spontaneamente e completamente in modo rapido. Si riconoscono tre tipi principali di sincope: vasovagale, da ipotensione ortostatica e cardiogenica. Il meccanismo sotteso è un'ipoperfusione cerebrale transitoria innescata da diversi meccanismi. Solitamente la sincope si manifesta quindi come una perdita di coscienza di breve durata (spesso seguita da caduta al suolo) che non presenta però segni o sintomi cerebrali focali, al contrario del TIA. Il problema diagnostico riguarda in particolare gli eventi ischemici transitori di pertinenza del circolo cerebrale posteriore, che possono presentarsi con astenia generalizzata, confusione, cecità transitoria, vertigini e instabilità, o anteriore, che possono causare calo della visione per coinvolgimento dell'arteria oftalmica. La distinzione può non essere semplice ed è necessario condurre una corretta indagine anamnestica, soprattutto quando non siano riferiti dal paziente né fattori scatenanti e situazioni favorenti (come ad esempio passaggio dal clino all'ortostatismo, vista del sangue o turbamento emotivo, associazione con atti fisiologici come la tosse, la digestione, la minzione, presenza di palpitazioni o aritmie) né sintomi prodromici (lipotimia, sudorazione, pallore, annebbiamento della vista, nausea, confusione ecc.), che suggeriscano l'eventualità dell'episodio sincopale, né vi sia una chiara sintomatologia

focale, che farebbe propendere per il TIA. Le sincopi sono più frequenti nelle donne nel periodo pre-menopausale, mentre i TIA e gli ictus hanno una maggior incidenza nel sesso maschile. Questa differenza si appiana però in età post-menopausale, in cui la prevalenza di eventi ischemici è sovrapponibile e aumentano le sincopi di origine cardiogenica e da ipotensione ortostatica in entrambi i sessi.

*Amnesia globale transitoria.* L'amnesia globale transitoria (TGA) è una sindrome caratterizzata da un'amnesia anterograda a esordio acuto, associata ad amnesia retrograda, in assenza di deficit cognitivi o di deficit neurologici focali, che si risolve di norma entro le 24 ore. Colpisce soggetti adulti di mezza età e anziani e solo raramente è ricorrente. L'eziologia dell'amnesia globale transitoria è incerta, sembra essere legata a vasocostrizione e solo in alcuni casi a una ischemia transitoria (è stata ipotizzata un'ischemia venosa di ippocampo e diencefalo alla base della TGA<sup>24</sup>) o a crisi parziali complesse. È stato osservato che il rischio di ictus nei soggetti che hanno presentato un episodio di TGA è inferiore a quello dei pazienti colpiti da TIA, anzi è paragonabile a quello dei pazienti con emicrania o crisi convulsive.<sup>25</sup>

*Emicrania con aura.* L'emicrania con aura è una forma di cefalea primaria che è accompagnata o preceduta da sintomi neurologici focali di varia natura (visivi e/o sensoriali e/o del linguaggio), positivi o negativi, i quali insorgono gradualmente (in circa mezz'ora, diversamente dal TIA, in cui i sintomi raggiungono il picco di solito in minor tempo, secondi-minuti) con remissione completa successiva solitamente entro un'ora; l'aura tipica più frequente è caratterizzata da sintomi visivi completamente reversibili, positivi (come luci tremolanti, macchie, linee, fosfeni, il classico scotoma emianopsico) e/o negativi (es. perdita del visus). Può essere utile chiedere al paziente di descrivere o anche rappresentare con un disegno l'aura visiva, che può avere pattern caratteristici ad esempio geometrici. Tipicamente, quando più di una sfera di sintomi è coinvolta, si ha la progressione da una modalità all'altra, ad esempio dopo che scompaiono i sintomi visivi, iniziano quelli sensitivi (parestesie, disestesie – «punture di spillo» – e ipoestesie), che una volta risoltisi lasciano spazio ad alterazioni del linguaggio o ad altri sintomi focali,

diversamente da quanto avviene nell'attacco ischemico transitorio, in cui tutte le manifestazioni, anche se di diversa natura, hanno luogo simultaneamente. La cefalea, caratteristicamente pulsante e unilaterale – con o senza alternanza di lato in attacchi successivi – può insorgere durante l'aura o successivamente ad essa (di rado dopo più di un'ora) e a sua volta può protrarsi dalle quattro alle 72 ore, con aggravamento in concomitanza con sforzi fisici e limitazione delle attività quotidiane. L'emicrania con aura è più comune nelle donne di giovane età e che hanno una storia di cefalea, quindi sarà importante indagare questo aspetto nella raccolta dell'anamnesi, oltre che la presenza di foto-fonofobia, osmofobia, nausea e altri sintomi premonitori e l'eventuale ricorrenza degli attacchi in fase perimenzstruale. Fino a un terzo dei TIA può esordire con cefalea, d'altro canto anche l'emicrania si può presentare senza cefalea. Tuttavia l'emicrania, oltre a rappresentare una diagnosi differenziale con gli eventi ischemici, è stata anche messa in relazione con l'ictus criptogenetico e il TIA in diversi studi, che sembrano rilevare un'associazione soprattutto nella fascia di età più anziana, suggerendo un'eziopatogenesi comune.<sup>26</sup>

*Vertigini, instabilità e dizziiness.* Le vertigini possono avere origine sia centrale (più raramente) sia periferica vestibolare. È importante cercare di distinguere se si tratti di vertigine propriamente detta – la sensazione di movimento, di solito rotatorio, del soggetto rispetto all'ambiente o dell'ambiente attorno al soggetto – oppure d'instabilità senza vertigini o sensazione di mancamento e sbandamento, la cosiddetta «*dizziiness*». L'instabilità e le vertigini nei pazienti con vestibolopatie periferiche sono scatenate da movimenti improvvisi e cambi di posizione che quindi andranno indagati all'anamnesi e all'esame obiettivo con le opportune manovre (attraverso le quali potrà essere evocato il nistagmo). Si accompagnano a nausea e vomito e altri sintomi vegetativi, in particolare durante l'attacco vertiginoso, e si risolvono se il paziente rimane immobile o dopo l'esecuzione, da parte del medico, delle manovre vestibolari. Le vertigini o la *dizziiness* possono fare parte del quadro clinico di una TIA del territorio del tronco encefalico o del circolo posteriore, e in tal caso non si presentano mai isolate, ma in associazione ad altri sintomi come diplopia, disartria o atassia. Anche i TIA cerebellari possono presentarsi



come *dizziness*, sempre associata ad atassia di tipo cerebellare. In uno studio pubblicato su *Stroke* nel 2006 si osserva che solo lo 0,7% dei pazienti con sintomi isolati era stato colpito da ictus/TIA. La percentuale di eventi cerebrovascolari nei pazienti che giungono al dipartimento di emergenza per vertigini, *dizziness*, o disequilibrio è davvero bassa: questi sintomi sono quindi fortemente indicativi di cause non vascolari (il sintomo di disequilibrio, tuttavia, sembra essere un miglior predittore di ictus o TIA).<sup>27,28</sup>

*Drop attacks.* Con *drop attack* si identifica un episodio di caduta improvvisa a terra senza preavviso, soprattutto nei pazienti anziani, talvolta con concomitante breve perdita di coscienza. Le cause sono ancora ignote, ma si ritiene che quasi un quarto dei casi abbiano una genesi cerebrovascolare o cardiaca.<sup>29</sup> Tuttavia anche i drop attacks non si accompagnano ad un maggior rischio di ischemia cerebrale rispetto alla popolazione generale e per tale ragione vanno distinti dal TIA.

*Crisi epilettiche.* Una minoranza di TIA si può presentare con crisi epilettica e in seguito ad una crisi è possibile riscontrare una paresi transitoria, come anche confusione e deficit neurologici post-critici. Anche nel caso dell'epilessia aiutano nella diagnosi differenziale la presenza di sintomi positivi, che progrediscono molto rapidamente (con durata compresa tra 30 secondi e 3 minuti) e sono stereotipati nei diversi attacchi, anche se è possibile la sola presenza di sintomi negativi. La diagnosi differenziale non è particolarmente difficoltosa in caso di crisi generalizzate senza aspetti focali, nelle quali si assiste a perdita di coscienza – molto rara nel TIA –, confusione post critica, cefalea, movimenti involontari, incontinenza e lesioni traumatiche. Per questo è indicato cercare segni di morsus nel paziente in stato post critico, che può lamentare anche un'estrema astenia, cefalea e dolori muscolari diffusi. Meno agevole è la distinzione tra TIA e crisi parziali semplici e complesse. Inoltre un particolare tipo di quadro di TIA del circolo anteriore, il *limb-shaking* TIA, ha come manifestazione movimenti involontari degli arti di breve durata – tremori, scosse, torsioni – irregolari che coinvolgono tipicamente il braccio e la mano oppure contemporaneamente la mano, l'arto superiore e l'arto inferiore di un emilato e potrebbe essere confuso con crisi parziali complesse di tipo motorio, che

possono però distinguersi per la presenza della marcia jacksoniana. Nelle crisi epilettiche può verificarsi perdita di coscienza, estremamente rara nel TIA. Talvolta i pazienti vanno incontro alle crisi in seguito all'esposizione a fattori precipitanti, come la stimolazione luminosa, l'iperventilazione, la lettura, la febbre, l'assunzione di alcol o droghe e la sospensione della terapia già in atto. Una situazione che può essere facilmente interpretata come TIA o ictus è la paralisi di Todd, in cui il paziente sviluppa, a seguito di una crisi parziale, una paralisi post-critica, caratterizzata da impotenza funzionale, ad esempio, di un arto, che può essere associata a confusione mentale.<sup>30</sup>

*Alterazioni metaboliche.* L'ipoglicemia, in particolare, può causare l'insorgenza acuta di deficit neurologici, come l'emiparesi ipoglicemica. Anche lo stupor iperglicemico non chetotico è spesso associato a segni neurologici focali.

*Tumori cerebrali.* I tumori cerebrali (tra i tumori intracranici in particolare i meningiomi) possono manifestarsi con sintomi e segni neurologici focali anche ad esordio acuto, che costituiscono i «Transient Tumor Attacks»<sup>31</sup>, legati all'effetto massa, compressivo sul parenchima cerebrale e sui vasi, che può risultare in alterazioni del flusso ematico cerebrale<sup>15</sup>; talvolta si può verificare un peggioramento acuto di un quadro preesistente, ad esempio dovuto a complicanze della lesione neoplastica, come l'emorragia. Alcuni sintomi neurologici focali sono di più facile riscontro quando c'è un tumore cerebrale sottostante ancora ignoto: scosse focali, sintomi puramente sensitivi, perdita di coscienza, afasia isolata o disartria. Uno studio multicentrico condotto nel Regno Unito ha rilevato che nella maggior parte dei pazienti la diagnosi di genesi ischemica viene posta perché i sintomi vengono interpretati come sequele di un pregresso danno.<sup>32</sup> Una ulteriore difficoltà diagnostica può sorgere nel caso di crisi convulsive associate a sintomi negativi. Indizi a favore della presenza di un «structural TIA mimic» sono un esordio graduale o intermittente in un periodo prolungato (ad esempio di settimane) oppure l'associazione con segni e sintomi di aumentata pressione endocranica.<sup>15</sup> A permettere la diagnosi eziologica dei disturbi, una volta posto il sospetto di lesione tumorale, è l'utilizzo delle tecniche diagnostiche di imaging.

*Ematomi subdurali.* L'ematoma subdurale può provocare la comparsa di deficit neurologici transitori, dovuti al meccanismo compressivo che esso esercita sul parenchima cerebrale adiacente. Può essere acuto o cronico, in relazione a traumi cranici anche di modesta entità, per rottura e sanguinamento dalle vene a ponte, e insorgere gradualmente dando segno di sé anche a distanza di giorni dall'evento traumatico.

*Attacchi di sclerosi multipla.* Nella sclerosi multipla possono mimare il TIA due tipi di sintomi derivanti dalla demielinizzazione acuta (rari, ma molto caratteristici): in primo luogo la disartria parossistica, in cui si assiste a episodi stereotipati di eloquio confuso (in particolare c'è una difficoltà nella pronuncia di consonanti come *r* o *l*), in secondo luogo gli spasmi tonici, dolorosi e di breve durata, a carico dell'arto superiore di un lato. Entrambi sono ricorrenti e stereotipati e si verificano tipicamente in soggetti giovani senza un significativo rischio vascolare. Se la diagnosi di sclerosi multipla è già stata stabilita, questi sintomi vengono inquadrati correttamente, tuttavia talvolta possono rappresentare il quadro di esordio della patologia.

*Angiopatia amiloide cerebrale ed emorragia subaracnoidea.* L'angiopatia amiloide cerebrale è una causa di emorragia cerebrale lobare nell'anziano e può manifestarsi con episodi transitori focali e stereotipati, conosciuti come «amiloid spells», di parestesie, intorpidimento o debolezza a insorgenza e risoluzione nell'arco di secondi-minuti. Il reperto di una siderosi superficiale a livello corticale o di un'emorragia acuta a livello dei solchi attraverso immagini T2-pesate di risonanza magnetica è fondamentale per indagare episodi di questo genere, ai quali si associa un rischio molto alto di emorragia cerebrale sintomatica nel futuro (nella pratica clinica non è facile stimare la reale incidenza di sintomi focali transitori correlati a piccole aree di emorragia, perché nella maggior parte dei centri in questi casi non viene effettuata di routine la risonanza magnetica; tuttavia il riscontro dei segni sopracitati sarebbe indicazione ad evitare la terapia antitrombotica per ridurre il rischio di futuro sanguinamento).<sup>15</sup>

*Disturbi funzionali, attacchi di panico e di ansia.* Talvolta la sintomatologia riferita dal paziente può essere dovuta ad attacchi di panico o di ansia situazionale, con sintomi stereotipati e ricorrenti (seguiti da debolezza estrema), a esordio improvviso oppure al risveglio, accompagnati da panico, dolore o disorientamento. A supportare la diagnosi di disturbo funzionale è l'inconsistenza tra i sintomi riferiti dal paziente e l'esame obiettivo; inoltre questi episodi sono più frequenti in soggetti giovani senza un significativo rischio vascolare e interessano più frequentemente il lato non dominante. Gli attacchi di panico possono di rado seguire un TIA, rappresentando quindi una sfida diagnostica.<sup>15</sup>

## **1.9 Prognosi e score di rischio**

L'attacco ischemico transitorio, come già accennato, non rappresenta un evento clinico benigno. Al contrario indica un significativo aumento del rischio, a breve e lungo termine, di ictus, di ospedalizzazione per eventi cardiovascolari e di morte. Numerosi studi hanno dimostrato che il rischio di ictus è particolarmente alto (più del 10%) nei 90 giorni successivi al TIA, con maggior incidenza degli ictus nelle prime 48 ore (da un quarto fino a metà degli ictus si verificano entro i primi due giorni)<sup>1,33,34</sup>. Il TIA indica una condizione di instabilità: il rischio di ictus a seguito di un TIA è addirittura maggiore rispetto a quello a seguito di un ictus ischemico ed è davvero significativo (circa il 4% nelle prime 24 ore), soprattutto se lo si mette a confronto con il rischio di infarto miocardico o morte nei pazienti che si presentano con sindromi coronariche acute (circa il 2%).<sup>34</sup> Anche il rischio di eventi cardiaci è elevato dopo un attacco ischemico transitorio: Elkins et al. osservano che il 2.6% dei pazienti con diagnosi di TIA al dipartimento di emergenza entro tre mesi vengono ricoverati per eventi cardiovascolari maggiori (infarto miocardico, angina instabile o aritmie ventricolari)<sup>3</sup>. Uno studio condotto da Heyman et al. nel 1984 rileva che nei cinque anni successivi a un TIA, il numero di pazienti che va incontro a infarto o morte improvvisa è quasi equivalente a quello dei pazienti colpiti da ictus ischemico: l'aumento della mortalità per cardiopatia ischemica è correlato alla

presenza di fattori di rischio come diabete, angina e anomalie elettrocardiografiche e un fattore di rischio maggiore è la presenza di lesioni aterosclerotiche ostruttive o ulcerate a livello carotideo. Queste osservazioni indicano che un TIA causato da aterosclerosi carotidea è un predittore non solo di infarto cerebrale, ma anche di cardiopatia grave e morte improvvisa.<sup>35</sup>

L'identificazione dei fattori che permettano la stratificazione del rischio è, dunque, fondamentale sia dal punto di vista prognostico sia dal punto di vista della gestione dei pazienti con diagnosi di attacco ischemico transitorio (in particolare per quanto riguarda la necessità di ospedalizzazione). Sono stati formulati numerosi *score* con l'obiettivo di valutare il rischio di ictus nel breve termine a seguito di un TIA. Nel 2005 Rothwell et al. elaborano l'ABCD *score*, composto da quattro elementi : età, pressione arteriosa, tipologia di sintomi clinici (debolezza, alterazioni del linguaggio), durata dei sintomi.<sup>36</sup> Nel 2007, Johnston et al. propongono una nuova versione, l'ABCD2 *score*, nel quale viene aggiunto come quinto parametro la presenza di diabete mellito.<sup>34</sup> Il rischio di ictus a due giorni in base all'ABCD2 *score* è dello 0% per punteggi da 0 a 1, dell'1,3% per punteggi da 2 a 3, del 4,1% per punteggi da 4 a 5, e dell'8,1% da 6 a 7.<sup>1</sup> Nel 2010 Merwick et al. aggiungono altri due *score* denominati ABCD3 e ABCD3-I. Nell'ABCD3 viene considerato anche il parametro del «dual TIA», ovvero la presenza di due o più sintomi di attacco ischemico transitorio entro i sette giorni, mentre nell'ABCD3-I oltre a quest'ultimo viene aggiunta la presenza di reperti anomali al neuroimaging, come ad esempio stenosi carotidea o alterazioni acute alla RM di diffusione.<sup>37</sup> In uno studio multicentrico svolto in Giappone nel 2014 vengono analizzati questi due nuovi *score* allo scopo di testarne la eventuale superiorità nella stratificazione del rischio di TIA. Rispetto all'ABCD2 gli *score* ABCD3 e ABCD3-I dimostrano una miglior predittività per la ricorrenza di ictus in una coorte di pazienti con TIA definito. In particolare il criterio «dual-TIA» è un fattore utile per predire il rischio di ictus a breve e lungo termine, a patto che non vengano inclusi tra i pazienti con TIA anche i pazienti che hanno presentato sintomi che lo mimano (fatto che porterebbe a sottostimare il valore di questo parametro). L'aggiunta del criterio della stenosi carotidea e/o della stenosi delle arterie

intracraniche (più frequente in Giappone rispetto alla stenosi carotidea) è inoltre associata a una miglior predittività non solo del rischio a breve termine, ma anche del rischio a lungo termine (fino a tre anni dopo il TIA). Al contrario la presenza di anomalie alla RM di diffusione non sembra correlare con il rischio di ictus, che è comunque alto nei pazienti con TIA definito anche in assenza di questi reperti.<sup>38</sup> (*Tabella 5*)

**Tabella 5**

	<b>California</b>	<b>ABCD</b>	<b>ABCD2</b>	<b>ABCD3</b>	<b>ABCD3I</b>
<b>Age&gt; 60 years</b>	1	1	1	1	1
<b>Blood Pressure (≥140/90 mmHg at initial evaluation?)</b>		1	1	1	1
<b>Clinical Features:</b>					
<b>Weakness</b>	1	2	2	2	2
<b>Speech impairment</b>	1	1	1	1	1
<b>Duration:</b>					
<b>10-59 min</b>	1	1	1	1	1
<b>&gt; 60 min</b>	1	2	2	2	2
<b>Diabetes</b>	1		1	1	1
<b>Dual TIA</b>				2	2

<b>Abnormal findings in neuroimaging:</b>					
<b>Ipsilateral <math>\geq 50\%</math> stenosis of CI</b>					2
<b>Acute D-W imaging hyperintensity</b>					2
<b>Total score</b>	0-5	0-6	0-7	0-9	0-13

### 1.10 Prevenzione secondaria

La prevenzione secondaria si pone come obiettivo la riduzione del rischio di recidiva di TIA e di insorgenza di ictus ischemico e in generale del rischio cardiovascolare. Essa comprende quindi:

1. controllo dei fattori di rischio;
2. gestione del rischio tromboembolico;
3. trattamento delle lesioni arteriose, se presenti e suscettibili di terapia.

*Controllo dei fattori di rischio.* Il primo passo che deve essere intrapreso nella prevenzione degli eventi ischemici, sia primaria sia secondaria, è la messa in atto di misure per ridurre i fattori di rischio modificabili.<sup>39</sup> In particolar modo è consigliabile:

1. controllo dell'ipertensione attraverso l'uso di farmaci antipertensivi, tra i quali sono di prima scelta i farmaci attivi sul sistema renina-angiotensina-aldosterone (ACE-inibitori e antagonisti del recettore AT1), i calcio-antagonisti e i diuretici (secondo le linee guida italiane ISO-SPREAD «nei pazienti con ictus o TIA è indicato l'uso dell'ACE-inibitore perindopril, associato al diuretico indapamide, o il sartanico eprosartan, per ottenere un'adequata riduzione pressoria e la prevenzione di nuovi eventi cerebrovascolari»; «l'obiettivo del trattamento antipertensivo è di raggiungere valori di pressione arteriosa sistolica  $< 140$  mmHg; nei pazienti anziani

fragili il trattamento è raccomandato se i valori di pressione sistolica sono  $> 160$  mmHg, con un obiettivo fra 150 e 140 mmHg»<sup>40</sup>;

2. sospensione dell'abitudine al fumo, che rappresenta un fattore di rischio importante per l'insorgenza di ictus, indipendentemente da età e numero di sigarette fumate al giorno;
3. controllo delle dislipidemie, grazie all'adozione di un adeguato regime dietetico e all'assunzione di farmaci ipolipemizzanti, come le statine; come riportato nelle linee guida italiane, nei pazienti che non presentano livelli elevati di colesterolo totale, ma con livelli di LDL superiori a 100 mg/dl, è indicato l'utilizzo di statine perché determinano una riduzione degli eventi ischemici maggiori<sup>41</sup>; il profilo lipidico spesso non viene adeguatamente considerato nella valutazione dei pazienti con TIA recente e nella pratica clinica le statine sono impiegate meno di quanto sarebbe necessario, soprattutto in rapporto alle raccomandazioni all'uso di questi farmaci al di fuori degli eventi ischemici cerebrali (ad esempio nei pazienti con coronaropatia e ipercolesterolemia)<sup>42,43</sup>; secondo le linee guida il trattamento con statine ad alta intensità (atorvastatina 40 mg o rosuvastatina 20 mg) è indicato nei pazienti ad alto rischio per patologie vascolari, mentre nei pazienti a moderato rischio vengono raccomandate statine a media intensità (simvastatina 20-40 mg, atorvastatina 10-20 mg o rosuvastatina 5-10 mg);
4. controllo dei valori glicemici nei pazienti diabetici, per i quali è imprescindibile anche il controllo degli altri fattori di rischio cardiovascolari;
5. riduzione del consumo di alcool;
6. miglioramento dello stile di vita con attività fisica regolare;
7. sospensione di terapie a base di estrogeni, in particolare della terapia estrogenica sostitutiva nell'età post-menopausale, che non è raccomandata a seguito di un episodio ischemico.

*Gestione del rischio tromboembolico.* La terapia antitrombotica si differenzia a seconda che l'attacco ischemico transitorio sia di natura cardioembolica o meno (anche per il trattamento antitrombotico si farà riferimento alle linee guida italiane ISO-SPREAD).



A seguito di TIA non cardioembolici è indicato il trattamento antiaggregante con acido acetil-salicilico (ASA) a dosaggi compresi tra 100 e 325 mg/die (per il trattamento prolungato si raccomandano 100mg/die); nel caso in cui il paziente sia già in terapia con ASA al momento del TIA, si può cambiare il farmaco antiaggregante, sostituendo l'ASA con clopidogrel 75 mg/die oppure dipiridamolo a lento rilascio 400 mg/die e ASA  $\geq$ 50 mg/die (l'associazione di questi due farmaci ha effetto additivo quanto a efficacia, ma la bassa dose di ASA non elimina la tendenza a sviluppare complicanze emorragiche<sup>44</sup>). Il clopidogrel è sempre preferibile alla ticlopidina, con la quale condivide il meccanismo d'azione, in quanto ha un miglior profilo di sicurezza. Nei TIA di origine arteriosa l'uso di anticoagulanti orali non è consigliato, dal momento che mette il paziente a rischio di complicanze emorragiche, in modo progressivamente crescente all'aumentare dei valori dell'INR (portando lo stesso beneficio degli antiaggreganti per INR compresi tra 2 e 3).

Per i TIA criptogenetici associati a forame ovale pervio (FOP) è indicato il trattamento antiaggregante (con ASA 325 mg/die) nel caso non siano presenti altre indicazioni alla terapia anticoagulante orale, come evidenza di trombosi venosa profonda ed embolia polmonare; in questo caso infatti si raccomanda la terapia anticoagulante orale (TAO); se il paziente con FOP, nonostante assuma una terapia antiaggregante o anticoagulante, va incontro a recidiva di TIA o ictus ischemico, viene presa in considerazione l'opzione della chiusura transcateterale del forame ovale pervio (intervento che non apporta benefici se effettuato di prima scelta).

In caso di TIA di origine cardioembolica, si pone indicazione alla terapia anticoagulante:

1. con farmaci antagonisti della vitamina K (Warfarin, acenocumarolo), mantenendo INR tra 2 e 3, in caso di TIA attribuibile a cardiomiopatia dilatativa, associata o no a fibrillazione atriale o a trombo ventricolare;
2. con antagonisti della vitamina K, mantenendo l'INR tra 2,5 e 3,5, se l'eziologia del TIA è da correlare a fibrillazione atriale associata a stenosi mitralica medio-grave o a protesi valvolare meccanica;

3. nei pazienti portatori di protesi valvolare meccanica, associata o no a fibrillazione atriale, già in terapia con antagonisti della vitamina K e INR nel giusto range, è indicata l'aggiunta di ASA ( $\leq 100$  mg/die), tenendo conto dell'aumento del rischio emorragico che ciò comporta;
4. nei pazienti con fibrillazione atriale non valvolare, che non assumevano terapia antitrombotica prima dell'evento ischemico, viene introdotta la terapia anticoagulante orale (con i nuovi anticoagulanti orali o NAO oppure con gli antagonisti della vitamina K).

I nuovi anticoagulanti orali (NAO), indicati nel caso in cui il TIA sia da correlare a una fibrillazione atriale non valvolare, sono da preferire al Warfarin, perché più maneggevoli (non richiedono il dosaggio periodico dell'INR) e più sicuri in termini di complicanze emorragiche a parità di efficacia anticoagulante. I NAO sono controindicati nei soggetti con insufficienza renale cronica con filtrato glomerulare al di sotto dei 30 ml/min, per i quali si deve scegliere invece il Warfarin (con INR in range tra 2 e 3). Ai NAO appartengono Dabigatran (150 mg due volte al giorno, 110 mg due volte al giorno se il filtrato glomerulare è compreso tra 30 e 50 ml/min), Rivaroxaban (20 mg/die, 15 mg/die se il filtrato glomerulare è compreso tra 30 e 50 ml/min) e Apixaban (5 mg due volte al giorno, 2,5 mg due volte al giorno in caso di creatininemia  $>1,5$  mg/dl, peso  $<60$  kg o età  $>80$  anni).

Nei pazienti con coronaropatia acuta o che hanno subito un recente intervento percutaneo coronarico o carotideo, è indicato associare ai NAO la terapia antiaggregante, valutando il rischio emorragico, per il minor tempo possibile.

*Trattamento delle lesioni arteriose.* La scoperta di una stenosi a livello carotideo rappresenta un importante fattore di rischio per la recidiva o l'insorgenza di ictus ischemico in modo direttamente proporzionale al grado di stenosi. L'endoarterectomia è indicata nella stenosi carotidea sintomatica uguale o maggiore del 70% e nella stenosi sintomatica compresa fra il 50% ed il 69% nei pazienti definiti a più alto rischio – come pazienti con ischemia recente, con sintomi cerebrali e non oculari, con placca ulcerata o

vulnerabile, di età avanzata, di sesso maschile, diabetici – se il rischio perioperatorio, a un mese dall'intervento, di ictus o morte è inferiore al 6%. Non è invece indicata nella stenosi sintomatica inferiore al 50% o nell'occlusione cronica. L'endarterectomia delle stenosi sintomatiche superiori al 50% deve essere effettuata precocemente, cioè entro le prime due settimane dall'evento ischemico, con maggior beneficio nelle prime 48 ore dal sintomo. Secondo le linee guida SPREAD 2012 l'ecocolordoppler dei tronchi sovraortici è indicato come unico esame prima della chirurgia della carotide nel paziente con TIA o ictus minore verificatosi entro l'ultima settimana e con stenosi carotidea congrua superiore a 70% (nei pazienti con TIA o ictus minore verificatosi oltre l'ultima settimana o con stenosi carotidea congrua di grado inferiore a 70%, nei pazienti nei quali sia dubbio il grado di stenosi carotidea, specie se asintomatica, nel caso in cui si sospetti una lesione alta o bassa rispetto alla biforcazione carotidea o lesioni multiple dei tronchi sovraortici è indicata l'esecuzione di un'angio-RM con mezzo di contrasto oppure, in mancanza di questa, un'angio-TC). Lo stenting carotideo si è dimostrato equivalente all'endarterectomia solo quando effettuato in centri di eccellenza e, a parità di rischio di complicanze operatorie gravi, è da preferire all'endarterectomia solo in caso di grave comorbidità cardiaca e/o polmonare e in condizioni cliniche particolari che rendano difficile l'approccio chirurgico.<sup>45</sup>

## **2. La gestione del TIA**

### **2.1 Ospedalizzazione**

L'ospedalizzazione dei pazienti con TIA permette in primo luogo l'inquadramento diagnostico, l'osservazione clinica e l'esecuzione tempestiva della trombolisi nel caso in cui si sviluppi un ictus ischemico.<sup>1</sup> Detto ciò, la sua importanza risiede soprattutto nella possibilità di effettuare un monitoraggio cardiovascolare, di svolgere una valutazione diagnostica rapida ed efficace (mirata soprattutto a mettere in luce l'eziologia del TIA), allo scopo di istituire, quando necessari, terapie e interventi di prevenzione secondaria.<sup>46</sup> La scelta di ospedalizzare i soggetti che presentano un disturbo neurologico focale compatibile con TIA viene guidata dalla stratificazione del rischio attraverso i vari *score*. In base al livello di rischio il paziente può essere inviato in un reparto di Neurologia, in un reparto di Area Medica oppure essere tenuto in osservazione all'interno del DEA, nel reparto di Osservazione Breve Intensiva (OBI). Oltre alla possibilità di somministrare precocemente la terapia preventiva specifica per l'ictus, è stato osservato che l'intervento immediato dopo un TIA (o un ictus minore) può ridurre il rischio di ictus ricorrenti rispetto a un intervento più tardivo. Questa evidenza è stata portata all'attenzione in particolar modo da due studi, lo studio EXPRESS<sup>47</sup> e lo studio SOS-TIA<sup>48</sup>.

### **2.2 Gli studi EXPRESS e SOS-TIA**

Lo studio EXPRESS (Early use of eXisting PREventing Strategies for Stroke) è uno studio prospettico che valuta l'impatto di un trattamento ambulatoriale accelerato per il TIA rispetto all'approccio tradizionale.<sup>47</sup> La fase 1 comprende 323 pazienti valutati tramite un percorso clinico tradizionale, nel quale la valutazione viene svolta su appuntamento e le raccomandazioni per il trattamento vengono rivolte ai medici di

riferimento, mentre nella fase 2 i 297 pazienti vengono inquadrati in urgenza senza necessità di appuntamento in una «stroke clinic» con introduzione immediata delle terapie da parte dei medici. La differenza tra le due fasi consiste non tanto nel tipo di intervento terapeutico scelto, ma nel tempo necessario sia per la valutazione del paziente sia per l'istituzione della terapia, inferiore nella fase 2 rispetto alla fase 1 (1 giorno *vs* 3 giorni per la valutazione, 1 giorno *vs* 20 giorni per il trattamento). Il rischio di ictus nei tre mesi successivi all'evento è significativamente più basso nei pazienti inseriti nella fase 2 (2,1% *vs* 10,3%). In un report pubblicato nel 2009<sup>49</sup> viene invece preso in esame l'effetto dell'introduzione dell'approccio di fase 2 sul rischio di ictus o morte a entro 90 giorni, sul tasso di ammissioni in ospedale, sulla durata della degenza, sui costi e sul rischio di sviluppare disabilità a sei mesi. La valutazione in urgenza e il trattamento dei pazienti con TIA e ictus minore secondo le modalità della fase 2 riduce i giorni di degenza e i costi, ma soprattutto la disabilità a sei mesi.

Anche lo studio osservazionale SOS-TIA<sup>48</sup> prende in esame il ruolo di una valutazione rapida dei pazienti con TIA sul processo decisionale, sulla durata della degenza in ospedale e sui tassi di ictus successivi. I pazienti accedono a un ambulatorio ospedaliero aperto 24 ore su 24, chiamato appunto SOS-TIA, in caso di sintomi visivi o neurologici focali, giudicati di natura ischemica, totalmente regrediti e vengono sottoposti alla valutazione, comprensiva di tecniche di imaging neurologico, vascolare e cardiaco, entro quattro ore dall'accettazione. Anche in questo caso gli obiettivi su cui si concentra lo studio sono l'incidenza di ictus nei 90 giorni successivi all'evento e il rischio di infarto miocardico e di morte entro un anno. L'introduzione di una vera e propria «TIA clinic» con possibilità di accesso 24 ore al giorno e la possibilità di iniziare tempestivamente la terapia preventiva più indicata ha un riscontro positivo su tutti gli obiettivi sopracitati: tutti i pazienti con diagnosi di TIA o di possibile TIA iniziano un programma di prevenzione secondaria per l'ictus, il 74% dei pazienti vengono dimessi nello stesso giorno e il rischio di ictus entro tre mesi risulta inferiore (1,24%) rispetto a quello predetto dall'ABCD2 score (5,96%).

In conclusione, ci sono evidenze che nei pazienti con TIA (e ictus minore) l'inquadramento diagnostico e l'introduzione della terapia preventiva debbano essere effettuati il più precocemente possibile, preferibilmente entro un giorno dall'evento ischemico. Di seguito verranno brevemente riassunte le linee guida italiane per la diagnosi, il trattamento e la prevenzione dell'ictus e del TIA e verrà illustrato come il reparto di Osservazione Breve Intensiva possa rispondere adeguatamente a queste esigenze.

### 2.3 Le linee guida

Per quanto riguarda la prevenzione e il trattamento dell'ictus acuto e del TIA, si farà riferimento alle ultime linee guida pubblicate, le linee guida SPREAD 2012 (Stroke PREvention and Educational Awareness Diffusion) con i relativi aggiornamenti disponibili sul sito [www.iso-spread.it](http://www.iso-spread.it). Le linee guida italiane si basano sulla nuova definizione di TIA<sup>1</sup> e sottolineano l'importanza della diagnosi (prima di tutto clinica, completata da dati strumentali) al fine di mettere in atto misure di prevenzione secondaria e di stabilire la prognosi. Al loro interno sono presenti, oltre a nozioni su definizione, fattori di rischio ed epidemiologia, raccomandazioni circa la prevenzione primaria, l'inquadramento diagnostico, la fase preospedaliera e il ricovero, la fase ospedaliera (diagnostica e terapeutica), il trattamento e la prevenzione secondaria (meno rilevanti per il TIA sono le sezioni riguardante la prognosi, l'organizzazione della fase post-acuzie e la riabilitazione). Di seguito sono riportati i punti cardine toccati dalle linee SPREAD nell'ambito dell'Attacco Ischemico Transitorio.

*Fase preospedaliera e ospedalizzazione.* Nel sospetto clinico di ictus è indicato, indipendentemente dalla gravità del quadro clinico, il trasporto immediato in Pronto Soccorso. Il personale di emergenza territoriale deve essere addestrato a identificare al triage telefonico un sospetto ictus e, in presenza di indicazioni cliniche alla trombolisi, a gestirlo come un'emergenza medica trattata come codice rosso. Il primo inquadramento diagnostico si basa sulle seguenti valutazioni: ABC (airway, breathing, circulation),

parametri vitali (respiro, polso, PA, saturazione O<sub>2</sub>), Glasgow coma scale (GCS), Cincinnati Prehospital Stroke Scale (CPSS).

Nel caso di TIA recente è indicata la valutazione immediata in ospedale. L'ospedale che riceve pazienti con ictus/TIA dovrebbe avere a disposizione il macchinario di TC disponibile 24 ore su 24, un laboratorio sempre funzionante per esami ematici, compresi quelli della coagulazione, consulenze cardiologiche e neurologiche immediate. Dovrebbe inoltre essere garantita la possibilità di effettuare lo studio ecografico dei vasi del collo e intracranici e lo studio delle cavità cardiache. La stratificazione del rischio viene effettuata mediante l'ABCD2 score, che classifica il rischio di ictus a 2 giorni come basso con score <4, moderato con score 4-5, alto con score >5. Per i pazienti con TIA e ABCD2 score  $\geq 4$  (rischio moderato-alto) è indicato il ricovero in ospedale.

Gli esami di laboratorio e l'esame TC e/o RM dovrebbero essere effettuati entro il tempo massimo di 60 minuti. (in caso di ictus dovrebbe essere garantita la possibilità di effettuare la trombolisi per via generale o locoregionale entro 4,5 ore dall'esordio dei sintomi oppure dovrebbero essere assicurate procedure per il trasporto rapido nei centri attrezzati per la sua esecuzione. La riperfusione effettuata entro la prima ora dall'esordio dei sintomi per i pazienti che arrivano rapidamente in ospedale ha la maggior efficacia nel salvare il tessuto a rischio, la penombra ischemica, dal danno irreversibile: si parla infatti di "golden hour" dell'ictus ischemico, cioè di tempi di intervento *door-to-needle* – dall'ingresso in ospedale al trattamento trombolitico – inferiori ai 60 minuti<sup>50</sup>). Qualora non sia ospedalizzato, il paziente con TIA recente deve essere sottoposto a tutte le indagini necessarie per la definizione della eziopatogenesi nel più breve tempo possibile (24 -48 ore).

*Fase ospedaliera.* Nelle raccomandazioni viene enunciato che «un inquadramento neurologico precoce e standardizzato è indicato ai fini di una gestione corretta e qualitativamente avanzata del paziente con ictus o TIA». L'obiettivo della valutazione clinica è definire:

- l'ora di esordio dei sintomi, con un'approssimazione di 30 minuti massimo;
- la causa del deficit neurologico (natura vascolare);
- gravità del quadro clinico (tramite la scala NIHSS – National Institutes of Health Stroke Scale – versione italiana);
- il territorio arterioso coinvolto (carotideo o vertebrobasilare) ai fini diagnostici, prognostici e terapeutici;
- il sottotipo patogenetico;
- la potenziale evoluzione spontanea;
- il rischio di complicanze mediche o neurologiche;
- la terapia più appropriata (da mettere in atto tempestivamente).

L'inquadramento neurologico può essere svolto in prima istanza dal personale medico, quindi da neurologi esperti nella gestione dell'ictus.

All'arrivo in ospedale di un paziente con sospetto ictus cerebrale quindi è sempre indicata l'esecuzione di:

- esame emocromocitometrico con piastrine, glicemia, elettroliti sierici, creatininemia, transaminasi, tempo di protrombina, APTT;
- TC cerebrale senza contrasto il più rapidamente possibile per fare diagnosi differenziale fra ictus ischemico ed emorragico e altre patologie e identificare eventuali segni precoci di sofferenza ischemica;
- ECG in tutti i pazienti con ictus o TIA (il monitoraggio ECG secondo Holter solo nel caso in cui si sospetti la presenza di aritmie accessuali o la causa sia incerta);
- ecocardiografia transtoracica in caso di sospetto di cardiopatia (l'ecografia transesofagea è indicata solo nei pazienti <65 anni e qualora non vi siano cause evidenti dell'evento ischemico, o evidenze strumentali di malattia dei vasi cerebrali, o fattori di rischio maggiori);



- RX del torace in caso di complicanze cardiache o polmonari (ad esempio scompenso cardiaco, polmonite ab ingestis, eccetera) che potrebbero modificare il decorso clinico e/o controindicare il trattamento;
- EEG nel caso si sospetti la natura epilettica del disturbo focale in esame.

La TC senza contrasto dovrebbe essere ripetuta preferibilmente entro 48 ore e comunque non oltre 7 giorni dall'esordio.

La RM convenzionale trova il suo impiego soprattutto in fase subacuta e cronica per il monitoraggio della lesione ischemica e può rilevare la presenza di infarti silenti che costituiscono un fattore di rischio per ictus; la risonanza di diffusione rileva in fase iperacuta il danno ischemico (dopo pochi minuti), mentre la risonanza di perfusione è utile nella valutazione della penombra ischemica; entrambe potrebbero essere utili in fase acuta per valutare l'appropriatezza del trattamento trombolitico dell'ictus.

Lo studio eco-Doppler dei tronchi sovra-aortici è indicato nei soggetti con TIA o ictus recente per un migliore inquadramento eziopatogenetico, in particolare per la valutazione di eventuale stenosi carotidea (la quale può essere integrata mediante altre tecniche non invasive come angio-RM e angio-TC). Il doppler transcranico è un valido strumento per valutare eventuali stenosi dei vasi intracranici, circoli collaterali, la riserva cerebrovascolare, la presenza di placche e microemboli. Invece «l'angiografia cerebrale è indicata nelle prime ore di un ictus ischemico solo se rappresenta il primo passo di un intervento endovascolare di disostruzione arteriosa mediante fibrinolisi locoregionale».

In fase cronica invece la scelta dell'indagine di controllo può ricadere indifferentemente su TC o RM convenzionale, «risultando la RM più utile nel caso di lesioni lacunari o lesioni del tronco encefalo».

Dal punto di vista del trattamento, ad eccezione dei pazienti con ictus candidati alla trombolisi, in fase acuta è indicata la somministrazione di ASA (160 o 300 mg/die). In pazienti con eziologia cardioembolica con elevato rischio di recidiva precoce, si inizia una terapia con eparina per via endovenosa o eparina a basso peso molecolare a dosi

terapeutiche, poi seguita da TAO da embriacare con l'eparina, con l'obiettivo di mantenere i valori di INR fra 2 e 3 in caso di valvulopatie con o senza FA, e fra 2,5 e 3,5 in caso di protesi valvolari meccaniche. In generale nei pazienti con eziologia cardioembolica, è indicato iniziare il trattamento anticoagulante orale tra le 48 ore e 14 giorni dall'esordio dell'evento ischemico (considerando gravità clinica e comorbidità).

*Prevenzione.* Per la terapia preventiva si veda il paragrafo 1.10 *Prevenzione secondaria*.

## **2.4 Osservazione Breve Intensiva**

L'Osservazione Breve Intensiva (OBI) è un'area adiacente al Pronto Soccorso, dedicata ai pazienti che necessitano di ulteriore osservazione clinica in attesa della definizione diagnostica. Diversi studi indicano la necessità di un letto di OBI ogni 4000-8000 accessi in Pronto Soccorso. L'osservazione di norma ha una durata non inferiore alle 6 ore e non superiore alle 24. Di norma il 70-80% dei pazienti osservati in OBI non vengono ricoverati.<sup>51</sup>

L'unità di Osservazione Breve ha l'obiettivo non solo di garantire l'appropriatezza dei ricoveri e delle dimissioni dal Pronto Soccorso, ma soprattutto di consentire:

- l'osservazione protratta nel tempo dei pazienti con quadri clinici di complessità moderata, non completamente definiti dopo la prima valutazione clinica e strumentale in PS;
- il monitoraggio dei pazienti dopo gli interventi di stabilizzazione e i trattamenti terapeutici effettuati in PS;
- l'approfondimento diagnostico e terapeutico in tempi brevi in modo da garantire la continuità (l'osservazione viene gestita normalmente in aree adiacenti al PS) e un livello assistenziale elevato (possibilità di accedere a

indagini diagnostico-strumentali rapidamente e in maniera continuativa nelle 24 ore);

- una migliore qualità e sicurezza dell'assistenza e delle cure in PS.

I pazienti che accedono all'OBI devono rispondere a una di queste due caratteristiche:

- alta criticità, ma bassa gravità potenziale;
- bassa criticità, ma alto potenziale di gravità.

L'attività svolta in OBI, infatti, deve seguire un chiaro progetto assistenziale rivolto principalmente alla soluzione di quadri clinici a moderata complessità, che possa avere come esito la dimissione del paziente a conclusione dell'osservazione. Devono quindi essere esclusi i pazienti affetti da condizioni cliniche gravi con necessità di elevata assistenza e quindi di ricovero urgente, i pazienti con parametri vitali instabili, i pazienti in stato di agitazione che necessitano di contenzione e con volontà autolesionistica, i pazienti con patologie multiple in fase di acuzie e infine i pazienti gestibili e dimissibili dal PS entro 4-6 ore. Tra le condizioni cliniche per le quali è appropriato l'accesso all'OBI è presente il TIA.<sup>52</sup>

## **2.5 La gestione del TIA in OBI**

Come indicato nelle linee guida SPREAD, il paziente con TIA deve essere sottoposto a tutte le indagini necessarie per la definizione della eziopatogenesi nel più breve tempo possibile (24 -48 ore). Qualora i sintomi siano regrediti da oltre 24 ore e il paziente sia a basso rischio di patologia cardiovascolare oppure, nelle settimane precedenti l'evento, sia già stato studiato accuratamente con risultati negativi per patologie a rischio, si può essere dimettere direttamente dal PS con la raccomandazione di continuare a domicilio tutte le indagini volte a identificare le cause e i fattori di rischio modificabili.

La valutazione in OBI si rivela utile per identificare i pazienti a rischio di ictus e permette l'esecuzione in tempi brevi degli esami strumentali atti a individuare l'eziopatogenesi dell'evento, ai fini di instaurare un'appropriata terapia preventiva, e a verificare la presenza di patologie potenzialmente evolutive e trattabili nell'immediato. Dal momento che la maggior parte dei pazienti non presenta eventi ischemici nei 7 giorni successivi al TIA (solo il 10% dei pazienti infatti è a rischio di ictus nella prima settimana)<sup>1</sup> è ragionevole che questi soggetti siano trattenuti in Osservazione breve e vengano sottoposti a una valutazione ambulatoriale rapida, piuttosto che andare incontro al ricovero in reparto. Secondo le linee guida SPREAD il ricovero è raccomandato per quei pazienti che presentano uno score di rischio ABCD2 superiore o uguale a 4. Inoltre è opportuno ricoverare anche i pazienti che presentano TIA in crescendo (più di tre episodi ischemici ripetuti nelle 72 h) perché ad altissimo rischio. La valutazione in OBI sarebbe destinata, dunque, ai pazienti con ABCD2 score inferiore a 4, ovvero ai soggetti con rischio basso.

Durante la permanenza in OBI vengono eseguiti:

- valutazione neurologica da parte del medico di PS e eventuali consulenze (neurologica, cardiologica);
- ECG e monitoraggio dei parametri vitali;
- esami ematochimici;
- ecodoppler VCA e TC;
- TC cranio senza mezzo di contrasto, di controllo a 24-36 ore;
- ecocardiografia (quando indicata);
- ECG holter, RM, angio TC e altre indagini (quando indicati).

In base all'esito delle indagini diagnostiche, al termine del periodo di osservazione (durante il quale il paziente con TIA, per definizione, dovrebbe mantenersi asintomatico) vengono consigliati gli interventi terapeutici più appropriati e, solitamente, un controllo neurologico ambulatoriale a distanza di uno o due mesi.

### **3. Il ruolo dell'OBI: l'esperienza del DEA di Pisa**

#### **3.1 Materiali e metodi**

Il presente lavoro prende in esame i pazienti ricoverati con diagnosi di sospetto TIA presso il reparto di Osservazione Breve Intensiva del Dipartimento di Emergenza e Accettazione dell'Azienda Ospedaliero-Universitaria Pisana nel periodo compreso tra il 1/10/2015 e il 31/01/2016.

L'OBI del Pronto Soccorso di Cisanello di Pisa, nata nel 2010, è un'unità adiacente ai locali del PS, composta da 14 posti letto. Per ogni paziente che accede all'OBI viene compilata una cartella clinica cartacea contenente il diario clinico e i referti di diagnostica strumentale e per immagini. Per ognuno dei tre turni il personale è composto da un infermiere e un O.S.S., mentre il personale medico è presente solo nei turni mattutino e pomeridiano. Durante il turno di notte l'assistenza medica è garantita dai medici in servizio nel reparto di Medicina d'Urgenza.

#### **3.2 Analisi dei dati**

A partire dal 1/10/2015 fino al 31/01/2016 sono stati ricoverati 67 pazienti, dei quali 31 donne e 36 uomini. L'età media globale è di 74,68 anni  $\pm$  14,29 anni, nelle donne 73,93  $\pm$  14,61 anni, negli uomini 75,33  $\pm$  14,18 anni.

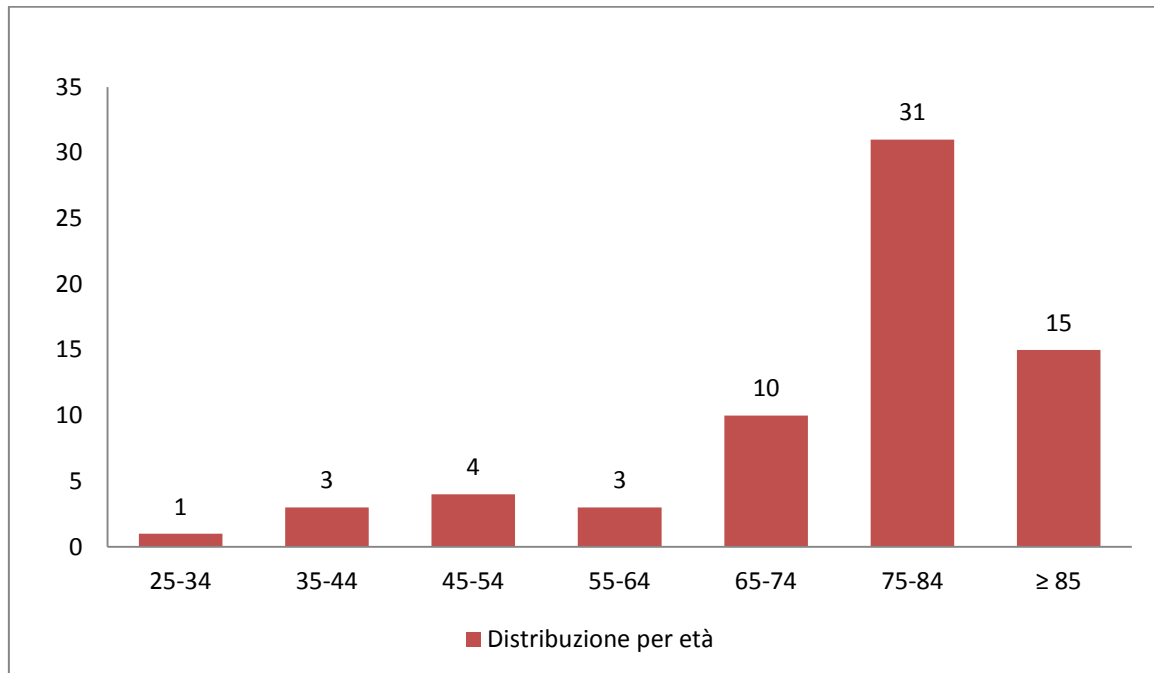
Il numero di pazienti di età superiore a 60 anni è 58, ovvero l' 86,56%. La distribuzione dei pazienti per età è riportata di seguito e rappresentata nel *grafico 1*.

Distribuzione per età:

- 25-34 anni: 1 (1,49%)
- 35-44 anni: 3 (4,77%)

- 45-54 anni: 4 (5,97%)
- 55-64 anni: 3 (4,77%)
- 65-74 anni: 10 (14,92%)
- 75-84 anni: 31 (46,26%)
- $\geq 85$  anni: 15 (22,38%)

**Grafico 1**



I pazienti si sono presentati in PS riferendo i sintomi riportati in *tabella 6*. Dei 67 pazienti il 67,16% ha lamentato sintomi riferibili a ischemia del circolo anteriore, il 32,84% a ischemia del circolo posteriore.

**Tabella 6**

Paziente	Sesso	Età	Sintomi	Durata
<b>T.M.</b>	f	75	Lateropulsione	3 giorni precedenti
<b>I.P.</b>	m	92	Disartria + deviazione rima buccale	10 minuti
<b>G.C.</b>	m	88	Disartria + deficit di forza AI + confusione mentale	6 ore circa
<b>N.M.</b>	f	92	Confusione mentale	Oltre 6 ore
<b>M.B.</b>	m	80	Afasia e deviazione rima buccale	Oltre 1 ora e mezza ?

<b>M.I.</b>	m	79	Emiplegia AI sinistro	Oltre 1 giorno (trauma)
<b>F.S.</b>	f	84	Disartria + confusione mentale	3 ore circa
<b>M.B.</b>	m	73	Disartria + deficit di forza AI	5 minuti
<b>R.T.</b>	m	78	Disartria + deviazione rima buccale	Transitorio, pochi minuti
<b>A.M.</b>	m	44	Parestesie emivolto e AS omolaterale + cefalea	5 giorni
<b>A.M.P.</b>	f	81	Disartria + confusione	?
<b>G.G.</b>	f	77	Afasia espressiva + cefalea	30 minuti la cefalea frontale sinistra
<b>A.C.</b>	m	88	Parestesie + deficit prassico mano destra	?
<b>C.M.</b>	f	43	Diplopia + disequilibrio	20 minuti (diplopia), 3 ore (disequilibrio)
<b>G.M.</b>	f	72	Emiparesi AS e AI + parestesie emivolto omolaterale	1 ora
<b>A.B.</b>	m	75	Disartria + deviazione rima buccale	10-12 ore
<b>A.S.</b>	m	82	Vertigine + latero pulsione	?
<b>E.G.</b>	m	80	Amaurosi + cefalea	Pochi minuti
<b>M.P.</b>	m	78	Cefalea + latero pulsione	?
<b>M.R.N.</b>	f	60	Amnesia + confusione	2 ore
<b>M.M.</b>	m	87	Deficit di forza AASS AAIL	?
<b>L.G.</b>	f	64	Deviazione rima buccale	Oltre 6 ore
<b>B.M.</b>	f	84	Confusione mentale	2 ore
<b>D.S.</b>	f	81	Parestesie AS sinistro + emivolto sinistro	3 ore
<b>M.G.</b>	f	82	Disartria + confusione mentale	Transitori, pochi minuti
<b>G.I.</b>	m	49	Afasia + parestesie AS + disturbi del visus	10 minuti
<b>S.A.</b>	f	65	Instabilità posturale + stato soporoso	Oltre 6 ore
<b>R.R.</b>	f	73	Disartria + instabilità nella deambulazione	Qualche ora
<b>F.F.</b>	f	76	Deficit di forza AI + disequilibrio	?
<b>R.F.</b>	m	92	Vertigine + caduta	?

<b>D.B.</b>	m	50	Deficit sensitivi AS e AI	10 minuti
<b>J.L.D.</b>	m	45	Parestesie AS + confusione + dolore	?
<b>A.P.</b>	m	65	Deviazione rima buccale + neglect del lato opposto	10 minuti
<b>V.S.</b>	f	78	Disartria	10 minuti
<b>N.F.</b>	f	84	Afasia + tetraplegia	1 ora e mezzo
<b>M.B.</b>	m	91	Disartria	1 ora
<b>M.G.</b>	m	42	Afasia + deficit di forza AS e AI omolaterali + cefalea + amnesia	Migliora dopo diazepam
<b>I.G.</b>	f	86	Afasia espressiva	Due episodi: uno alle ore 11 della durata di 15 minuti; uno alle ore 14.30 della durata di 1 ora
<b>A.R.</b>	m	67	Confusione mentale	15 minuti
<b>V.P.</b>	m	88	Assenza	1 ora
<b>R.M.</b>	m	75	Afasia + confusione mentale	1 minuto
<b>I.C.</b>	m	67	Afasia espressiva	Probabilmente oltre 6 ore
<b>S.C.</b>	f	59	Disartria + deviazione rima buccale + amaurosi	? breve
<b>P.C.</b>	m	75	Deficit di forza AS dx + deviazione rima buccale	Al risveglio, pochi minuti
<b>I.P.</b>	m	92	Deviazione rima buccale + sopore	5 ore circa
<b>R.B.</b>	f	75	Disartria + deficit di forza AS e AI omolaterali + cardiopalmo	20 minuti
<b>R.C.</b>	m	81	Parestesie AS + deficit di forza + movimenti afinalistici e incontrollati delle dita	30 minuti
<b>R.C.</b>	m	75	Disturbo della deambulazione	24 ore
<b>F.F.</b>	m	65	Disartria + afasia	10 – 15 minuti
<b>C.C.</b>	m	76	Disartria	? Regredito
<b>L.F.</b>	f	67	Parestesie emivolto e AS e AI tutto omolaterale preceduti da pre-sincope	Qualche ora

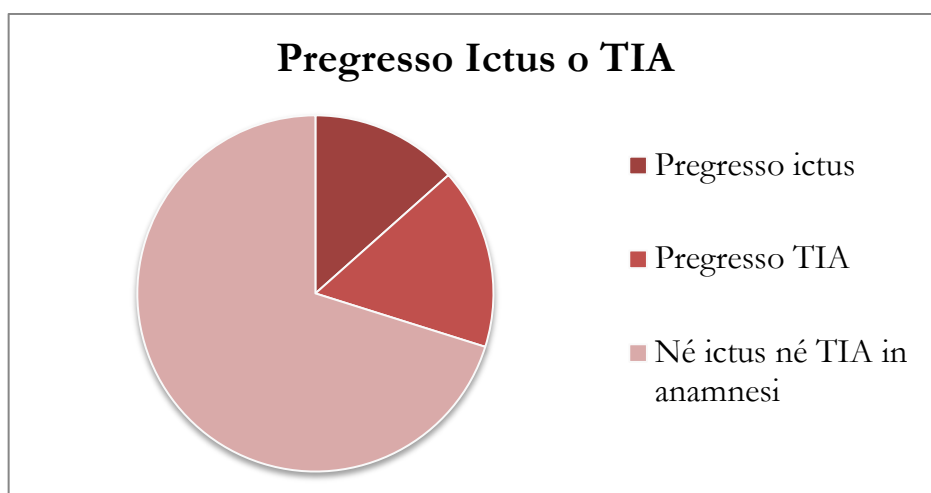


<b>E.S.</b>	f	78	Afasia	1 minuto
<b>D.E.T.</b>	m	87	Retropulsione e difficoltà a deambulare	?
<b>G.L.</b>	m	78	Disartria + deficit di forza AAI	Pochi minuti (disartria), ripetuti episodi di caduta a terra
<b>R.B.</b>	f	78	Deficit di forza AS + dolore	10 minuti
<b>R.S.</b>	f	89	Retropulsione (trauma cranico)	?
<b>I.P.</b>	f	82	Visione offuscata + disequilibrio	Alcune ore
<b>L.V.</b>	f	80	Afasia + deficit di forza AS e AI di un emilato	30 minuti
<b>C.I.</b>	m	81	Disartria + deficit di forza AS e AI e parestesie AS	Due episodi transitori
<b>G.D.S.</b>	m	87	Afasia + confusione	Ore
<b>B.B.</b>	f	92	Afasia + deviazione rima buccale + deficit di forza emilato sinistro	Miglioramento dopo qualche ora
<b>L.M.</b>	m	88	Disartria + deficit di forza emilato destro	?
<b>C.G.</b>	f	47	Cefalea, confusione mentale + deficit di forza mano destra + deviazione rima buccale	Circa 2 ore
<b>G.M.</b>	m	72	Amaurosi + deviazione dello sguardo	Pochi minuti
<b>P.M.</b>	f	78	Afasia	10 minuti
<b>L.A.</b>	f	84	Disartria + cefalea + confusione mentale	30 minuti
<b>K.D.G.</b>	f	26	Amaurosi	20-30 minuti: diversi episodi

(AS = arto superiore, AI = arto inferiore, PM= pacemaker, BAV= blocco atrioventricolare)

I pazienti con pregresso TIA o Ictus sono 20 su 67 (29,85%) di cui 9 (13,43%) con ictus pregresso e 11 (16,41%) con TIA pregresso. (*Grafico 2*)

Grafico 2



Per quanto riguarda i fattori di rischio, oltre al pregresso ictus o TIA, sono stati registrati:

- **Cardiopatía** nel 35,82% dei casi (24 pazienti): cardiopatía ischemica nell'11,94% (8 pazienti), fibrillazione atriale nel 10,45% (7 pazienti), valvulopatía nel 2,99% (2 pazienti), FA + cardiopatía ischemica nell'1,49% (1 paziente), FA + valvulopatía + cardiopatía ischemica o ipertensiva nel 2,99% (2 pazienti), valvulopatía + cardiopatía ischemica nell'1,49% (1 paziente), cardiopatie congenite (forame ovale pervio, trasposizione dei grossi vasi) nel 2,99%(2 pazienti);
- **Pregressa embolia polmonare** nell'1,49% (1 paziente);
- **Ipertensione** nel 38,8% (26 pazienti);
- **Diabete** nel 17,91% (12 pazienti);
- **Dislipidemia** nell'8,95% (6 pazienti);
- **Aterosclerosi** carotidea nota nel 2,99% (2 pazienti), aterosclerosi polidistrettuale/arteropatía obliterante arti inferiori nel 4,48%(3 pazienti);
- **Malattie autoimmuni e reumatologiche** (Lupus Eritematoso Sistemico, Artrite reumatoide, Sindrome di Sjogren) nel 2,99% (2 pazienti);

- **Malattie ematologiche** (mieloma multiplo, gammopatia monoclonale, policitemia) nel 4,48% (3 pazienti);
- **Fumo** nel 2,99% (2 pazienti).

Dei 20 pazienti con pregresso TIA o ictus il 100% faceva già terapia antitrombotica: 9 con ASA, 5 con warfarin, 1 con Apixaban, 1 con ASA + dipiridamolo, 1 con warfarin+ clopidogrel, 3 con clopidogrel.

Dei pazienti senza precedenti ischemici cerebrali il 51,06% (24 su 47) faceva già terapia antitrombotica: 10 con ASA, 3 con clopidogrel, 2 con Lisina Acetilsalicilato, 2 con warfarin, 3 con ticlopidina, 1 con ASA + clopidogrel, 1 con eparan solfato, 1 con Acido Acetilsalicilico+magnesio Idrossido+algeldrato, 1 con Dabigatran (*Tabella 7*).

**Tabella 7**

Pazienti	Ipertensione arteriosa	Cardiopatìa	T.antitrombotica a domicilio
1	Sì	cardiopatìa ischemica cronica (CABG), PM	ASA
2			Lisina acetilsalicilato
3			
4		FA	Dabigatran
5			ASA
6			
7			Clopidogrel
8			
9			Clopidogrel
10	Sì	FA	Sospeso NAO
11			
12		Trasposizione dei grossi vasi, PM per BAV	ASA
13	Sì		Lisina acetilsalicilato
14			

15	Sì		ASA
16			
17		IMA	Ticlopidina
18	Sì		
19			
20			
21	Sì		ASA
22			
23	Sì	PM, pregressa EP	Ticlopidina
24			
25	Sì		Acido Acetilsalicilico+magnesio Idrossido+algeldrato (ASA + mg)
26			eparan solfato
27	Sì		
28			
29	Sì		
30	Sì	FA cronica	Warfarin
31			Clopidogrel
32			
33			Clopidogrel
34	Sì	STEMI	ASA
35			ASA
36	Sì	ischemica, pregressi BPAC	Ticlopidina
37	Sì		
38			
39			
40		protesi valvolare meccanica aortica	Warfarin
41			
42	Sì	episodio anginoso con albero coronarico integro	ASA
43		pregressa SCA	ASA + clopidogrel
44			

45			
46	Sì	BPAC, protesi valvolare aortica biologica	ASA
47	Sì		ASA

Il 31,34% dei pazienti (21 pazienti su 67) era già in terapia ipolipemizzante con statine (atorvastatina o sinvastatina): 6 pazienti dei 20 con pregresso ictus o TIA e 15 dei 47 pazienti senza precedenti eventi ischemici cerebrali.

Il 97,01% dei pazienti (65) è stato sottoposto a TC cranio senza mdc in PS. La TC è risultata negativa per lesioni a carattere ischemico emorragiche acute nella maggior parte dei casi (in 63 pazienti su 65, 96,92%). In due casi sono state rilevate aree ipodense compatibili con ischemia acuta (3,08%). In un caso è stata evidenziata una lesione iperdensa compatibile con tromboembolia vasale, in un altro è stata rilevata una lesione neoformativa. In 6 pazienti, tra i 57 senza ictus o TIA nella storia clinica, la TC ha mostrato esiti ischemici, soprattutto esiti lacunari (la metà di questi pazienti è ipertesa).

In OBI è stata ripetuta la TC di controllo a 24-36 ore solo per 26 pazienti, mentre in un caso è stata effettuata la prima TC. Per un paziente è stata scelta una Angio-TC (che ha messo in evidenza la completa occlusione della CI sinistra e una stenosi del 30 % alla biforcazione carotidea destra), evitando l'esecuzione del doppler VCA e TC. In un caso è stata effettuata in sostituzione della TC di controllo la RM (risultata negativa).

Durante il periodo di osservazione sono stati sottoposti a doppler VCA e TC 45 pazienti su 67 (67,16%). Solo in un paziente è emersa la presenza di stenosi critiche (stenosi del 90% della CI sinistra e del 70% della CI destra con compenso emodinamico intracranico, via comunicante anteriore e posteriore), senza però indicazioni al trattamento chirurgico. In un altro paziente è stata rilevata una stenosi emodinamicamente significativa (stenosi del 60% CI destra distale con segni di rigidità arteriolare intracranica).

L'ecocardiografia è stata richiesta per 5 pazienti.

In due casi l'esecuzione dell'ECG ha rilevato la presenza di fibrillazione atriale, che in un caso non era databile, mentre nell'altro è stata trattata con farmaci per il controllo della frequenza (Diltiazem, con indicazione alla cardioversione differita).

Solo 4 pazienti sono stati sottoposti a EEG, che ha mostrato anomalie solo in un caso.

Durante la permanenza in OBI sono state impostate le seguenti terapie profilattiche per il rischio trombotico:

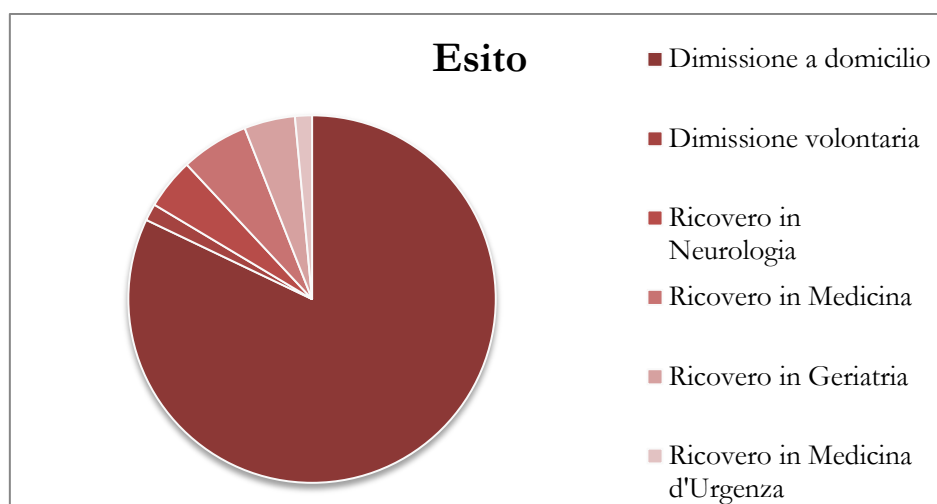
- ASA 100 mg (9 pazienti che **non** facevano trattamento antitrombotico), ASA 300 mg, poi scalata a 100 mg (1 paziente che **non** faceva trattamento antitrombotico);
- Clopidogrel 75mg (3 pazienti che non facevano trattamento antitrombotico);
- Sostituzione di Lisina acetilsalicilato con ASA 100mg (1 paziente);
- Sostituzione di eparan solfato con ASA 100 mg (1 paziente);
- Sostituzione di ticlopidina con ASA 100 mg (1 paziente);
- Sostituzione di ASA con clopidogrel 75 mg (3 pazienti);
- Sostituzione di Acido Acetilsalicilico + magnesio Idrossido + algeldrato con clopidogrel 75 mg (1 paziente);
- Sostituzione di ticlopidina con clopidogrel 75 mg (1 paziente);
- Sostituzione di ASA-dipiridamolo con clopidogrel 75mg (1 paziente);
- Sostituzione di clopidogrel con ASA-dipiridamolo in associazione fissa (1 paziente);
- Sostituzione di clopidogrel con Dabigatran 150 mg x 2 (1 paziente).

Dal punto di vista della profilassi del rischio trombo embolico sono state, quindi, modificate le terapie a 24 pazienti (35,82%).

La durata della degenza in OBI è in media di 36 ore  $\pm$ 12 ore.

Al termine del periodo di osservazione la maggior parte dei pazienti (55 su 67, l'82,08%) è stata dimessa a domicilio. Solo un paziente ha scelto la dimissione volontaria prima di completare l'iter diagnostico in OBI. I ricoveri sono stati 11 (16,41%), dei quali 3 in Neurologia, 3 in Geriatria, 4 in Medicina, 1 in Medicina di Urgenza. (*Grafico 3*)

**Grafico 3**



Ho calcolato l'ABCD2 score per tutti i pazienti, utilizzando i dati presenti nella cartella di PS e di OBI (non sempre però i pazienti sono stati in grado di riferire la durata dell'episodio, per cui questa valutazione è indicativa). (*Tabella 8*)

**Tabella 8**

Calcolo dell'ABCD2 score			
Paziente	Età	ABCD2 Score	Esito
1	75	4	<b>Ricovero in Geriatria</b>
2	92	3	Dimissione a domicilio - TIA
3	88	4	<b>Ricovero in Geriatria</b>
4	92	2	<b>Ricovero in Medicina</b>
5	80	4	<b>Ricovero in Medicina</b>
6	79	6	<b>Ricovero in Neurologia</b>
7	84	4	Dimissione a domicilio - TIA
8	73	5	Dimissione a domicilio – TIA
9	78	2	Dimissione a domicilio – TIA

10	44	0	Dimissione a domicilio – TIA
11	81	3	Dimissione a domicilio – TIA
12	77	5	<b>Ricovero in Medicina d'Urgenza</b>
13	88	1	<b>Ricovero in Neurologia</b>
14	43	1	Dimissione a domicilio – TIA
15	72	4	Dimissione a domicilio – TIA
16	75	4	Dimissione a domicilio – TIA
17	82	3	<i>Dimissione a domicilio - Presincope</i>
18	80	2	Dimissione a domicilio – TIA
19	78	3	Dimissione a domicilio – TIA
20	60	4	<i>Dimissione a domicilio - Amnesia Globale Transitoria</i>
21	87	2	Dimissione a domicilio – TIA
22	64	3	Dimissione a domicilio – TIA
23	84	4	Dimissione a domicilio – TIA
24	81	3	Dimissione a domicilio – TIA
25	82	3	Dimissione a domicilio – TIA
26	49	3	Dimissione a domicilio – TIA
27	65	3	Dimissione a domicilio – TIA
28	73	2	<i>Dimissione a domicilio - Presincope</i>
29	76	4	Dimissione a domicilio – TIA
30	92	2	<b>Ricovero in Medicina</b>
31	50	2	Dimissione a domicilio – TIA
32	45	1	Dimissione a domicilio – TIA
33	65	1	Dimissione a domicilio – TIA
34	78	4	Dimissione a domicilio – TIA
35	84	3	Dimissione a domicilio – TIA
36	91	3	Dimissione a domicilio – TIA
37	42	3	<i>Dimissione a domicilio - Amnesia Globale Transitoria</i>
38	86	5	Dimissione a domicilio – TIA
39	67	3	Dimissione a domicilio – TIA
40	88	2	Dimissione a domicilio - Assenza
41	75	3	Dimissione a domicilio – TIA



42	67	5	Dimissione a domicilio – TIA
43	59	2	<i>Dimissione a domicilio – Verosimile disturbo funzionale</i>
44	75	5	Dimissione a domicilio – TIA
45	92	3	<i>Dimissione a domicilio - Probabile Ictus</i>
46	75	6	Dimissione a domicilio – TIA
47	81	5	Dimissione a domicilio – TIA
48	75	2	Dimissione a domicilio – TIA
49	65	4	Dimissione a domicilio – TIA
50	76	3-4	Dimissione a domicilio – TIA
51	67	3-4	Dimissione a domicilio – TIA
52	78	2	Dimissione a domicilio – TIA
53	87	1	Dimissione a domicilio – TIA
54	78	3	Dimissione a domicilio – TIA
55	78	1	Dimissione a domicilio – TIA
56	89	2	Dimissione a domicilio – TIA
57	82	2	<b>Ricovero in Medicina</b>
58	80	5	Dimissione a domicilio – TIA
59	81	3	Dimissione a domicilio – TIA
60	87	5	<b>Ricovero in Geriatria</b>
61	92	4	Dimissione a domicilio – TIA
62	88	3	Dimissione a domicilio – TIA
63	47	3	<b>Ricovero in Neurologia</b>
64	72	2	Dimissione a domicilio – TIA
65	78	4	Dimissione a domicilio – TIA
66	84	3	Dimissione a domicilio – TIA
67	26	1	<i>Dimissione a domicilio – Amaurosi in pregresso distacco di retina</i>

#### Legenda

ABCD2 score: basso  $\leq 3$ , **moderato** = 4-5, **elevato** = 6-7

Dimissione a domicilio – TIA ; *Dimissione a domicilio – Altre diagnosi*; **Ricovero**.

I pazienti con ABCD2  $\geq 4$  (corrispondente a rischio moderato ed elevato) sono 25, cioè il 37,31%. Di questi solo 5 sono stati ricoverati in reparto (cioè il 20% dei pazienti con ABCD2  $\geq 4$  ammessi in OBI).

Degli 11 pazienti ricoverati (*Tabella 9*) 6 avevano un ABCD2 score  $\geq 4$ , i rimanenti hanno sviluppato comunque lesioni ischemiche alla TC di controllo (in un caso in presenza di un fattore di rischio di rilievo come il LES) oppure presentavano gravi comorbidità o erano di età avanzata, per cui necessitavano di ricovero.

**Tabella 9**

Pazienti ricoverati	Età	ABCD2 score	Caratteristiche cliniche	Reparto
<b>A</b>	75	4	<b>Numerose comorbidità</b> , tra le quali cardiopatia ischemica cronica (CABG), portatore di PM, diabete, ipertensione arteriosa, ATS carotidea, epilessia tipo assenza, sospetta patologia neuroendocrina, pregresse emorragie cerebrali spontanee in severa encefalopatia vascolare cronica, sospetta amiloidosi, BPCO.	Geriatria
<b>B</b>	88	4	<b>TC effettuata in PS: comparsa di focalità ipodensa</b> nel braccio posteriore della capsula interna. TC a 24 ore: quadro invariato Comorbidità: BPCO, coprostasi, delirium misto in encefalopatia vascolare ischemica cronica, CAD, ipotensione ortostatica.	Geriatria (probabile ictus)
<b>C</b>	92	2	<b>TC in PS: comparsa di ipodensità</b> in sede cerebellare superiore sinistra, talamo capsulare destra, nucleo capsulare bilaterale probabilmente esiti post ischemici. Sfumata	Medicina (ictus)

			ipodensità in sede cortico sottocorticale cingolata destra probabilmente post ischemica. Comorbidità: diabete	
<b>D</b>	<b>80</b>	<b>4</b>	<b>TC in PS: neoformazione cerebrale da definire</b> Comorbidità: malattia di Alzheimer, fibrillazione atriale	Medicina (TIA in paziente con neoformazione cerebrale)
<b>E</b>	<b>79</b>	<b>6</b>	<b><u>TC a 24 ore:</u> tenue ipodensità cortico-sottocorticale</b> in sede temporo-occipitale destra probabilmente ischemica recente. Comorbidità: diabete, demenza senile, <b>trauma cranico (motivo di accesso in PS).</b>	Neurologia (ictus)
<b>F</b>	<b>77</b>	<b>5</b>	<b><u>TC a 24 ore:</u> piccola area ipodensa cortico-sottocorticale</b> a livello della corteccia insulare superiore e frontale omolaterale e corrispondente corona radiata; aree ipodense frontolaterale e parietale sinistra lesioni ischemiche recenti. Comorbidità: diabete, ipertensione, fibrillazione atriale.	Medicina d'Urgenza (ictus)
<b>G</b>	<b>88</b>	<b>1</b>	<b><u>TC a 24 ore:</u> area ipodensa</b> a sede talamo-capsulo-lenticolare sinistro non presente nella precedente TC, lesione ischemica acuta.	Neurologia (ictus)
<b>H</b>	<b>92</b>	<b>2</b>	<b><u>TC a 24 ore:</u> estesa area ipodensa verosimilmente ischemica acuta</b> cortico-sottocorticale e cerebellare inferiore e posteriore con segni di effetto massa sul parenchima cerebrale adiacente. Comorbidità: Ipertensione, pregressa embolia polmonare, portatore di PM.	Medicina (ictus)
<b>I</b>	<b>82</b>	<b>2</b>	Comorbidità: ipertensione, dislipidemia, precordialgie con albero coronarico integro	Medicina (sospetto TIA)

<b>L</b>	<b>87</b>	<b>5</b>	<b>Comorbidità: decadimento cognitivo</b> in vasculopatia cerebrale cronica, pregressi ictus ischemici, ipertensione, portatore di PM.	Geriatrics (TIA in decadimento cognitivo)
<b>M</b>	47	3	<b>TC in PS: circoscritta tenue iperdensità sulcale in sede fronto-opercolare destra possibile espressione di trombo-embolia vasale</b> <b><u>TC a 24 ore:</u> comparsa di due lesioni sfumatamente ipodense</b> a sede occipitale destra e parietale posteriore di natura vascolare ischemica recente. <b>Comorbidità: Lupus eritematoso Sistemico.</b>	Neurology (probabile ictus)

Dei pazienti dimessi 48 su 56 (85,71%) hanno avuto diagnosi di TIA, mentre 8 su 56 (14,29%) altre diagnosi (1 amaurosi, 1 probabile ictus, 1 probabile genesi funzionale, 1 assenza, 1 amnesia globale transitoria, 1 amnesia globale transitoria in disturbo di conversione, 2 lipotimia/episodio presincopale).

Ai pazienti dimessi (56) sono state prescritte le seguenti terapie antitrombotiche:

- ASA 100 mg (12 pazienti);
- Clopidogrel 75 mg (13 pazienti);
- Clopidogrel + ASA (1 paziente);
- Lisina Acetilsalicilato (2 pazienti);
- ASA+ dipiridamolo (1 paziente);
- Apixaban 5 mg x 2 (1 paziente);
- Dabigatran 150 mg x 2 (2 pazienti).

È stato consigliato il dosaggio dei lipidi a domicilio in particolar modo a 4 pazienti ed è stata inserita in terapia una statina in 4 pazienti su 56 (7,14%).

Nella seguente tabella (*Tabella 10*) sono riportate le terapie antitrombotiche che i pazienti seguivano a domicilio, le terapie somministrate in OBI e le terapie e le prescrizioni alla dimissione.

**Tabella 10**

<b>Paziente</b>	<b>Terapia a domicilio</b>	<b>Terapia in OBI</b>	<b>Terapia alla dimissione e prescrizioni</b>
<b>T.M.</b>	ASA	TD, Enoxaparina sodica 4000	<i>(Geriatría)</i>
<b>I.P.</b>	Warfarin	TD	TD
<b>G.C.</b>	Lisina Acetilsalicilato	TD	<i>(Geriatría)</i>
<b>N.M.</b>		Enoxaparina sodica 2000	<i>(Medicina)</i>
<b>M.B.</b>	Dabigatran		<i>(Medicina)</i>
<b>M.I.</b>	ASA	TD, Enoxaparina sodica 4000, Humalog, lantus	<i>(Neurologia)</i>
<b>F.S.</b>		ASA 100 mg	Eventuale terapia ipolipemizzante dopo dosaggio lipidico in elezione. ASA 100 mg/die
<b>M.B.</b>	ASA (sospeso clopidogrel)	TD	Sostituire ASA 100 mg con Lisina Acetilsalicilato 160 mg, TD
<b>R.T.</b>	Clopidogrel	TD	TD
<b>A.M.</b>		TD	<b>Amlodipina 5 mg,</b> ASA 100 mg, misurare PA, dosaggio lipidi, visita ambulatorio OSAS

<b>A.M.P.</b>	Clopidogrel	Enoxaparina sodica 4000	KCl retard 600 mg per 15 gg, (tra 15 gg controllo creatinina ed elettroliti)
<b>G.G.</b>	Sospeso NAO		<i>(Medicina d'Urgenza)</i>
<b>A.C.</b>		TD, ASA 300 mg dal 23/10, ASA 100 mg dal 24/10, Enoxaparina sodica 4000	<i>(Neurologia)</i>
<b>C.M.</b>	ASA		Sostituire ASA con clopidogrel 75 mg/die
<b>G.M.</b>	Lisina Acetilsalicilato	ASA 100 mg al posto di Lisina Acetilsalicilato	TD, sostituire il Lisina Acetilsalicilato con ASA 100 mg, sinvastatina 20 mg
<b>A.B.</b>	ASA	Clopidogrel, TD, EBPM	Sostituire ASA con clopidogrel 75 mg/die, TD, ecocardiografia in elezione
<b>A.S.</b>	ASA	TD	Misurazione PA, <i>ridurre la doxazosina a</i> <i>1/2 compressa da 4 mg</i> <i>alla sera</i> , ulteriore riduzione a discrezione del curante, TD, in elezione ECG Holter
<b>E.G.</b>		ASA 100 mg	ASA 100 mg, TD, monitorare la PA, ECG holter 24 ore
<b>M.P.</b>	ASA	TD	Sostituire ASA con clopidogrel 75 mg/die

<b>M.R.N.</b>			
<b>M.M.</b>	Sospeso clopidogrel		?
<b>L.G.</b>	ASA	Clopidogrel 75 mg	Sostituire ASA con clopidogrel 75 mg/die, TD, controllo dell'emocromo
<b>B.M.</b>	Apixaban	TD	TD
<b>D.S.</b>	Ticlopidina	Sostituire ticlopidina con clopidogrel 75 mg, TD, lansoprazolo	Sostituire ticlopidina con clopidogrel 75 mg, TD, lansoprazolo
<b>M.G.</b>		ASA 100 mg, EBPM, amlodipina (per riscontro elevata pressione arteriosa)	Apixaban 5 mg x 2, <b>perindopril arginina + amlodipina besilato 10/5</b> , bisoprololo 1,25 x 2, controllo PA e FC, TD, eventuale ecocardiografia e cardioversione
<b>G.I.</b>		ASA 100 mg	ASA 100 mg
<b>S.A.</b>		Acetilsalicilato di lisina, metoclopramide	TD, ASA 100 mg, controllo dei valori pressori
<b>R.R.</b>	ASA	Fondaparinux, KCl, TD	ASA, sostituire <i>ibersartan+idroclorotiazide</i> con <i>irbesartan</i> , omeprazolo, controllo della pressione arteriosa
<b>F.F.</b>		ASA 100 mg	<b>Perindopril arginina + amlodipina besilato 10/5</b> , ASA, TD

<b>R.F.</b>	Ticlopidina	TD, pantoprazolo, ASA 100 mg, Ivor 2500, Enoxaparina sodica 4000	<i>(Medicina)</i>
<b>D.B.</b>	ASA 400 mg	Enoxaparina sodica 2000	Doppler Transcranico con ricerca microemboli, RMN encefalo, Enoxaparina sodica 2000, ASA 400 mg, rivalutazione neurologica
<b>J.L.D.</b>		ASA 100 mg	ASA 100 mg, ecodoppler cardiaco, controllo della pressione arteriosa
<b>A.P.</b>	Acido Acetilsalicilico+magnesio Idrossido+algeldrato (ASA + mg) 300 ½ compressa	Sostituire Acido Acetilsalicilico+magnesio Idrossido+algeldrato con clopidogrel, TD	Sostituire acido acetilsalicilico + magnesio idrossido + algeldrato con clopidogrel, TD
<b>V.S.</b>	Warfarin	Fondaparinux, controllo dell'INR	Sostituire warfarin con Dabigatran 150 mg x2
<b>N.F.</b>	Eparan solfato	ASA 100 mg, Enoxaparina sodica 4000	ASA 100 mg
<b>M.B.</b>		Clopidogrel 75 mg, TD, Enoxaparina sodica 4000, omeprazolo 40	Clopidogrel, enoxaparina sodica 4000 per 15 gg
<b>M.G.</b>		ASA 100 mg	Alprazolam, sertralina ½ compressa per 1 settimana, poi 1, programmare RM encefalo



<b>I.G.</b>	ASA	TD, clopidogrel 75 mg	TD, sostituire ASA con clopidogrel 75 mg
<b>A.R.</b>			ASA 100 mg, TD, controllo PA
<b>V.P.</b>	Warfarin	TD	TD
<b>R.M.</b>	Clopidogrel	TD, aerosol, beclometasone, salbutamolo	TD, clonazepam 3 gocce ogni 8 ore
<b>I.C.</b>	ASA	TD, aumento dosaggio Levetiracetam	Sostituire ASA con clopidogrel 75 mg/die, incremento Levetiracetam
<b>S.C.</b>		Omeprazolo, metoclopramide, paracetamolo per via endovenosa	TD, valutazione cardiologica, RMN cerebrale e cervicale, valutazione ematologica visto il disturbo ipocoagulativo
<b>P.C.</b>	Clopidogrel	ASA/Dipiridamolo in associazione fissa vista la recidiva di TIA in paziente in terapia con ASA e clopidogrel	TD, sospensione clopidogrel, ASA+dipiridamolo 1 compressa, <i>misura PA, se minore di 150/90 riduzione della terapia con perindopril-indapamide a perindopril 5 mg</i> , dosaggio di lipidi e Hb glicata

<b>I.P.</b>	Warfarin + clopidogrel		<i>Valutare la sospensione del bisoprololo per ipotensione ortostatica, monitoraggio INR basso (non indicazione ai NAO)</i>
<b>R.B.</b>	Clopidogrel	TD, Dabigatran 150, Fondaparinux 7,5, diltiazem 60	Dabigatran 150 x2, furosemide 20 mg/die a giorni alterni, diltiazem 60 mg x3, TD, controllo FC, ECG, funzione renale
<b>R.C.</b>	ASA	Sospesa nitroglicerina cerotto transdermico	Sostituire ASA con clopidogrel 75 mg/die
<b>R.C.</b>	Clopidogrel	TD	Fondaparinux 5 mg per 10 gg
<b>F.F.</b>	ASA		Smettere di fumare, controllo di lipidi e PA, riprendere ASA sospesa 1 anno fa per errore
<b>C.C.</b>	Ticlopidina		(Dimissione volontaria)
<b>L.F.</b>		Clopidogrel 75 mg	Clopidogrel 75 mg, RMN per reperto TC
<b>E.S.</b>		Clopidogrel 75 mg, KCl, ciprofloxacina	Clopidogrel 75 mg, controllo dell'emocromo a 7 giorni

<b>D.E.T.</b>		TD, terapia antibiotica ad ampio spettro per iperpiressia ASA 100 mg, pantoprazolo	Lisina acetilsalicilato 75 mg, pantoprazolo, TD (emocromo con conta piastrinica)
<b>G.L.</b>	Warfarin	Ciprofloxacina	Monitoraggio INR, eco di controllo
<b>R.B.</b>	Warfarin	TD	TD, controllo dell'INR, sospendere canreonato di potassio
<b>R.S.</b>		TD, Enoxaparina sodica	ASA 100 mg, valutazione PA se elevata sostituire nifedipina con <b>perindopril arginina + amlodipina besilato 10/5 1 compressa/die</b>
<b>I.P.</b>	ASA		Medicina
<b>L.V.</b>	ASA + clopidogrel	TD	TD, fondaparinux 2,5, controllo PA
<b>C.I.</b>		ASA 100 mg, lansoprazolo	ASA 100 mg, pantoprazolo, sinvastatina, controllo di PA, dosaggio lipidi e glicemia
<b>G.D.S.</b>	ASA	TD, Enoxaparina sodica 6000 U	<i>(Geriatría)</i>
<b>B.B.</b>	Warfarin	TD, EBPM + Warfarin fino a INR in range	TD, warfarin 1/2 compressa oggi e domani, poi controllo presso centro TAO

<b>L.M.</b>	ASA + dipiridamolo	Clopidogrel 75 mg	Proseguire TD, sostituire ASA + dipiridamolo con clopidogrel, pantoprazolo 20 mg, sinvastatina 20 mg (controllo ALT/AST e CPK a 30 gg)
<b>C.G.</b>		Enoxaparina sodica 6000 U	( <i>Neurologia</i> )
<b>G.M.</b>	ASA	TD	Potenziare terapia antiaggregante associando clopidogrel 75 mg
<b>P.M.</b>	ASA		TD, sostituire ASA con clopidogrel 75 mg, follow-up diabetologico, sinvastatina 10 mg
<b>L.A.</b>	Warfarin	TD	TD, warfarin, controllo presso il centro TAO
<b>K.D.G.</b>		ASA 100 mg	Dosaggio omocisteina, MTHFR, anticorpi antifosfolipidi, test Lac

(TD = terapia domiciliare)

Al 43,63% dei pazienti dimessi è stata modificata (20%) o introdotta per la prima volta (23,63%) la terapia antitrombotica, come mostrato in *tabella 10*.

A 4 pazienti è stata introdotta o incrementata la terapia antiipertensiva, mentre in altri 4 sono stati invece suggeriti il controllo domiciliare dei valori pressori e la riduzione della terapia antiipertensiva per ridurre il rischio di ipotensione ortostatica.

Facendo una stima tra tutti i pazienti ricoverati in OBI, i pazienti con TIA risulterebbero essere 52 su 67, circa il 77,6% dei pazienti (48 dimessi a domicilio e 4 ricoverati).

### **3.3 Discussione**

Lo studio dei pazienti ammessi in OBI con diagnosi di sospetto TIA ha mostrato che i pazienti che giungono al PS di Pisa con sintomi neurologici riferibili a TIA sono per lo più anziani (età media 74,68 anni  $\pm$  14,29 anni), con una o più comorbidità e fattori di rischio (cardiopatie nel 35,82% dei casi, ipertensione nel 38,8%, diabete nel 17,91%, dislipidemie nell'8,95%). Tutti i pazienti con storia di TIA o ictus seguivano una profilassi antitrombotica. Il 70% dei pazienti senza storia di sintomi neurologici di genesi ischemica presentavano comorbidità e fattori di rischio come ipertensione, diabete, cardiopatia ischemica, fibrillazione atriale, anomalie congenite cardiovascolari, ma solo il 51,06% assumeva una terapia antitrombotica a domicilio. Il restante 48,94% di questi pazienti non assumeva terapia antitrombotica a domicilio, anche se in 11 casi su 23 (ovvero nel 23,4% dei pazienti senza precedente TIA o ictus) erano presenti comorbidità o fattori di rischio che avrebbero potuto renderla necessaria come prevenzione primaria (ipertensione isolata, ipertensione associata a diabete e fibrillazione atriale in un caso, in cui era stata sospesa la terapia con NAO, ipertensione associata a dislipidemia, ipertensione associata a encefalopatia vascolare cronica, dislipidemia, fumo in paziente con familiarità e con una pressione arteriosa non ben controllata, encefalopatia vascolare, Lupus Eritematoso Sistemico).

L'accesso in OBI non ha rispecchiato una stratificazione del rischio secondo l'ABCD2 score: infatti il 37,31% dei pazienti presentavano un punteggio  $\geq 4$  che avrebbe reso più appropriato il ricovero in reparto direttamente dal PS. Di questi soggetti a rischio moderato grave, solo una piccola parte (5 pazienti) sono stati poi inviati in reparto

dall'OBI. Hanno fatto quindi accesso dal PS al reparto di Osservazione Breve quasi tutti i soggetti con sintomi neurologici focali transitori o lievi o in via di remissione. All'inizio del mese di ottobre sono stati destinati al reparto di Osservazione breve in via eccezionale, a causa della situazione di estremo affollamento del Pronto Soccorso e della mancanza di posti disponibili nei reparti, anche 3 pazienti, nei quali la TC effettuata in PS aveva rilevato lesioni ischemiche acute (in due casi) e una neoformazione cerebrale verosimilmente tumorale, (in un caso). Questi pazienti sono stati successivamente ricoverati in Geriatria e in Medicina.

L'iter diagnostico seguito durante la degenza ha rivelato in alcuni pazienti una evoluzione a ictus ischemico: in due casi già la TC effettuata in PS mostrava delle aree ipodense compatibili con ischemia acuta (3,08% dei pazienti), in un caso invece una lesione iperdensa compatibile con tromboembolia vasale; in 5 casi le lesioni ischemiche sono state visualizzate invece grazie alla TC di controllo a 24 ore e i pazienti sono stati ricoverati. In un caso si è scelto di soprassedere all'esecuzione della TC di controllo, in quanto, a causa delle precarie condizioni cliniche del paziente, il riscontro di una lesione ischemica recente non avrebbe comunque modificato il trattamento (il paziente seguiva già una terapia anti-trombotica massimale e non avrebbe potuto affrontare un intervento di trombolisi).

La durata media della degenza in OBI è stata di 36 ore  $\pm$  12 ore ed è quindi risultata in linea con le indicazioni sulla durata della permanenza in OBI.

In accordo alle linee guida la maggior parte dei pazienti studiati è stata sottoposta a indagini volte a evidenziare l'eziopatogenesi dell'evento ischemico, come monitoraggio elettrocardiografico, ecodoppler VCA e TC e ecografia. L'esecuzione del doppler VCA e TC non ha mai rilevato lesioni per cui fossero necessari interventi di rivascolarizzazione. Sono stati riscontrati solo due casi di stenosi emodinamicamente importanti, non suscettibili tuttavia di terapia. In un caso l'esame ecodoppler è stato sostituito dall'angio-TC.

Il ricorso a metodiche di secondo livello come la risonanza magnetica, al posto della TC di controllo, è stato riservato durante la degenza in OBI solo a un caso, un paziente di 49 anni, che si era presentato in PS per un episodio di afasia associato a parestesie all'arto superiore e a disturbi del visus durato 10 minuti circa (tutte le indagini sono risultate negative e il paziente è stato dimesso con una terapia antiaggregante con ASA 100 mg).

Nella scelta delle terapie antitrombotiche di prevenzione secondaria più appropriate sono state seguite le linee guida italiane, che prevedono l'utilizzo di acido acetilsalicilico (ASA) – come prima opzione –, ASA in associazione con dipiridamolo oppure clopidogrel.<sup>44</sup> I risultati dell'European Stroke Prevention Study 2<sup>44</sup> indicano una maggior efficacia dell'associazione ASA-dipiridamolo rispetto all'aspirina da sola; tuttavia nei pazienti analizzati dal nostro studio questa opzione è stata adottata solo per i pazienti che erano già in terapia con aspirina. Allo stesso modo il clopidogrel è risultato di pari efficacia rispetto all'associazione ASA-dipiridamolo e nella nostra casistica ha rappresentato la prima scelta nei casi in cui l'aspirina è stata sostituita.<sup>53</sup> L'associazione ASA + clopidogrel non offre vantaggi nella prevenzione degli eventi cardiovascolari maggiori (aumentando invece il rischio di sanguinamento)<sup>54</sup> e andrebbe riservata ai pazienti che presentano sia storia di TIA su base ischemica sia sindrome coronarica. La ticlopidina, data la sua minor tollerabilità, potrebbe essere mantenuta solo nel caso il paziente la assumesse in precedenza; nonostante questo, a uno dei pazienti presi in esame è stata consigliata la sostituzione con clopidogrel.

Infine un dato non trascurabile è che, nel corso dei quattro mesi presi in considerazione da questo studio, nessuno dei pazienti appartenenti alla nostra casistica ha effettuato un nuovo accesso in OBI per recidiva di TIA o insorgenza di ictus.

## Conclusioni

Questa ricerca ha messo in luce la centralità del ruolo dell'Osservazione Breve Intensiva nella valutazione e nel trattamento del TIA. L'OBI si è confermata un fondamentale strumento non solo dal punto di vista organizzativo e gestionale, ma anche dal punto di vista prognostico, in quanto un inquadramento clinico e eziopatogenetico precoce ha come effetto una riduzione del rischio di eventi cerebrovascolari (ma anche cardiovascolari) in particolare nel breve termine.<sup>1,47,48</sup> L'OBI consente infatti di effettuare in regime di urgenza – quindi disponendo di esami diagnostici strumentali e di laboratorio 24 ore su 24 – la valutazione del rischio (si tenga presente che nei nuovi score ABCD3 e ABCD3I sono inclusi anche criteri di tipo strumentale<sup>38</sup>) e di instaurare la terapia nel minor tempo possibile. Questo approccio di valutazione in urgenza risponde alla concezione dell'attacco ischemico come situazione di instabilità e rischio, in analogia alla ben nota relazione tra angina instabile e infarto miocardico.

Nella esperienza del PS di Pisa la quasi totalità dei pazienti con sospetto di ischemia cerebrale transitoria vengono ricoverati in OBI, anche in caso di moderato-elevato rischio calcolato con l'ABCD2 score, e nella maggior parte dei casi vengono dimessi a domicilio nell'arco di 24-48 ore. La stratificazione del rischio non è a oggi utilizzata come criterio per destinare il paziente all'Osservazione Breve oppure al ricovero in reparto; l'OBI rappresenta una sorta di filtro per l'inquadramento del paziente con probabile TIA attraverso un percorso diagnostico terapeutico che generalmente esita con la dimissione.

La permanenza del paziente nel reparto di Osservazione Breve permette un attento monitoraggio del quadro clinico, in particolar modo attraverso l'esame neurologico, e di un eventuale aggravamento, indice di recidiva o evoluzione a ictus ischemico. Dal momento che l'OBI è un'unità integrata all'interno del DEA, il paziente ha facile accesso a esami diagnostici e può essere sottoposto rapidamente a esami strumentali, quali monitoraggio elettrocardiografico, tomografia computerizzata, ecografia cardiaca. In



questo modo, qualora si abbia l'insorgenza di ictus ischemico (il rischio maggiore nel breve termine si concentra infatti nelle 48 ore successive al TIA) il paziente può essere inviato direttamente al trattamento trombolitico oppure essere destinato al reparto più appropriato, come è accaduto a 5 dei pazienti oggetto del presente studio.

Come già accennato, la maggior parte dei pazienti ricoverati in OBI (82,08%) sono stati dimessi a domicilio e al 43,63% dei dimessi è stata modificata (20%) o introdotta per la prima volta (23,63%) la terapia antitrombotica. Sono stati inoltre proposti aggiustamenti della terapia antiipertensiva, dopo un attento monitoraggio dei valori pressori, volti a evitare l'ipotensione ortostatica, in qualche caso responsabile della sintomatologia.

Come ulteriore punto a favore di questo iter, bisogna considerare che la scelta dell'OBI in sostituzione di un ricovero tradizionale evita al paziente il disagio e le possibili complicanze di una degenza prolungata, come allettamento, trombosi venose degli arti e infezioni. Oltre a questi vantaggi per il paziente, consente all'Azienda Ospedaliera di ottimizzare la gestione dei posti-letto, riducendo l'affollamento dei reparti.

## Bibliografia

1. Easton JD, Saver JL, Albers GW, et al. Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. The American Academy of Neurology affirms the value of this statement as an educational tool for neurologists. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2009; **40**(6): 2276-93.
2. Adams RJ, Chimowitz MI, Alpert JS, et al. Coronary risk evaluation in patients with transient ischemic attack and ischemic stroke: a scientific statement for healthcare professionals from the Stroke Council and the Council on Clinical Cardiology of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003; **34**(9): 2310-22.
3. Elkins JS, Sidney S, Gress DR, Go AS, Bernstein AL, Johnston SC. Electrocardiographic findings predict short-term cardiac morbidity after transient ischemic attack. *Archives of neurology* 2002; **59**(9): 1437-41.
4. Amort M, Fluri F, Weisskopf F, et al. Etiological classifications of transient ischemic attacks: subtype classification by TOAST, CCS and ASCO--a pilot study. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2012; **33**(6): 508-16.
5. Adams HP, Jr., Bendixen BH, Kappelle LJ, et al. Classification of subtype of acute ischemic stroke. Definitions for use in a multicenter clinical trial. TOAST. Trial of Org 10172 in Acute Stroke Treatment. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1993; **24**(1): 35-41.
6. Cambier, Jean - Neurologia Jean Cambier ... [et al.].
7. Robbins e Cotran vol 2 cap 11 pag 485
8. [www.iso-spread.it](http://www.iso-spread.it)
9. cambier masson correggi nota

10. Kimura K, Minematsu K, Yasaka M, Wada K, Yamaguchi T. The duration of symptoms in transient ischemic attack. *Neurology* 1999; **52**(5): 976-80.
11. Lewandowski CA, Rao CP, Silver B. Transient ischemic attack: definitions and clinical presentations. *Annals of emergency medicine* 2008; **52**(2): S7-16.
12. Ropper AH SM, Klein, JP, editor. Adams and Victor's Principles of Neurology.
13. Donnan GA, O'Malley HM, Quang L, Hurley S, Bladin PF. The capsular warning syndrome: pathogenesis and clinical features. *Neurology* 1993; **43**(5): 957-62.
14. Baquis GD, Pessin MS, Scott RM. Limb shaking--a carotid TIA. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1985; **16**(3): 444-8.
15. Nadarajan V, Perry RJ, Johnson J, Werring DJ. Transient ischaemic attacks: mimics and chameleons. *Practical Neurology* 2014; **14**(1): 23-31.
16. van Swieten JC, Kappelle LJ, Algra A, van Latum JC, Koudstaal PJ, van Gijn J. Hypodensity of the cerebral white matter in patients with transient ischemic attack or minor stroke: influence on the rate of subsequent stroke. Dutch TIA Trial Study Group. *Annals of neurology* 1992; **32**(2): 177-83.
17. Kidwell CS, Alger JR, Di Salle F, et al. Diffusion MRI in patients with transient ischemic attacks. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 1999; **30**(6): 1174-80.
18. Restrepo L, Jacobs MA, Barker PB, Wityk RJ. Assessment of transient ischemic attack with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *AJNR American journal of neuroradiology* 2004; **25**(10): 1645-52.
19. Petrovičová A, Kurča E, Brozman M, et al. Detection of occult paroxysmal atrial fibrillation by implantable long-term electrocardiographic monitoring in cryptogenic stroke and transient ischemic attack population: a study protocol for prospective matched cohort study. *BMC Cardiovascular Disorders* 2015; **15**: 160.
20. Carroll BA. Duplex sonography in patients with hemispheric symptoms. *Journal of ultrasound in medicine : official journal of the American Institute of Ultrasound in Medicine* 1989; **8**(10): 535-40.

21. Yamashiro K, Watanabe T, Tanaka R, Komine-Kobayashi M, Mizuno Y, Urabe T. Clustering of risk factors increases the incidence of echolucent carotid plaque in stroke patients. *Cerebrovascular diseases (Basel, Switzerland)* 2006; **22**(5-6): 432-8.
22. Poppert H, Sadikovic S, Sander K, Wolf O, Sander D. Embolic signals in unselected stroke patients: prevalence and diagnostic benefit. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006; **37**(8): 2039-43.
23. [www.iso-spread.it](http://www.iso-spread.it)
24. Lewis SL. Aetiology of transient global amnesia. *Lancet (London, England)* 1998; **352**(9125): 397-9.
25. Mangla A, Navi BB, Layton K, Kamel H. Transient global amnesia and the risk of ischemic stroke. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014; **45**(2): 389-93.
26. Li L, Schulz UG, Kuker W, Rothwell PM. Age-specific association of migraine with cryptogenic TIA and stroke: Population-based study. *Neurology* 2015; **85**(17): 1444-51.
27. Kerber KA, Brown DL, Lisabeth LD, Smith MA, Morgenstern LB. Stroke among patients with dizziness, vertigo, and imbalance in the emergency department: a population-based study. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2006; **37**(10): 2484-7.
28. Kerber KA, Meurer WJ, Brown DL, et al. Stroke risk stratification in acute dizziness presentations: A prospective imaging-based study. *Neurology* 2015; **85**(21): 1869-78.
29. Meissner I, Wiebers DO, Swanson JW, O'Fallon WM. The natural history of drop attacks. *Neurology* 1986; **36**(8): 1029-34.
30. Pearce JM. Robert Bentley Todd (1809-60) and Todd's paralysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1994; **57**(3): 315.
31. Ross RT. Transient tumor attacks. *Archives of neurology* 1983; **40**(10): 633-6.
32. Intracranial tumours that mimic transient cerebral ischaemia: lessons from a large multicentre trial. The UK TIA Study Group. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1993; **56**(5): 563-6.

33. Johnston SC, Gress DR, Browner WS, Sidney S. Short-term prognosis after emergency department diagnosis of TIA. *Jama* 2000; **284**(22): 2901-6.
34. Johnston SC, Rothwell PM, Nguyen-Huynh MN, et al. Validation and refinement of scores to predict very early stroke risk after transient ischaemic attack. *Lancet (London, England)* 2007; **369**(9558): 283-92.
35. Heyman A, Wilkinson WE, Hurwitz BJ, et al. Risk of ischemic heart disease in patients with TIA. *Neurology* 1984; **34**(5): 626-30.
36. Rothwell PM, Giles MF, Flossmann E, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet (London, England)* 2005; **366**(9479): 29-36.
37. Merwick A, Albers GW, Amarenco P, et al. Addition of brain and carotid imaging to the ABCD(2) score to identify patients at early risk of stroke after transient ischaemic attack: a multicentre observational study. *The Lancet Neurology* 2010; **9**(11): 1060-9.
38. Kiyohara T, Kamouchi M, Kumai Y, et al. ABCD3 and ABCD3-I scores are superior to ABCD2 score in the prediction of short- and long-term risks of stroke after transient ischemic attack. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2014; **45**(2): 418-25.
39. Leys D, Deplanque D, Mounier-Vehier C, Mackowiak-Cordoliani MA, Lucas C, Bordet R. Stroke prevention: management of modifiable vascular risk factors. *Journal of neurology* 2002; **249**(5): 507-17.
40. [www.iso-spread.it](http://www.iso-spread.it)
41. [www.iso-spread.it](http://www.iso-spread.it)
42. Lalouschek W, Lang W, Greisenegger S, Mullner M. Determination of lipid profiles and use of statins in patients with ischemic stroke or transient ischemic attack. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2003; **34**(1): 105-10.
43. Lingsma HF, Steyerberg EW, Scholte op Reimer WJ, van Domburg R, Dippel DW. Statin treatment after a recent TIA or stroke: is effectiveness shown in randomized clinical trials also observed in everyday clinical practice? *Acta neurologica Scandinavica* 2010; **122**(1): 15-20.

44. Diener HC, Cunha L, Forbes C, Sivenius J, Smets P, Lowenthal A. European Stroke Prevention Study. 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *Journal of the neurological sciences* 1996; **143**(1-2): 1-13.
45. Linee guida SPREAD 2012
46. Cucchiara BL, Kasner SE. All patients should be admitted to the hospital after a transient ischemic attack. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2012; **43**(5): 1446-7.
47. Rothwell PM, Giles MF, Chandratheva A, et al. Effect of urgent treatment of transient ischaemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *Lancet (London, England)* 2007; **370**(9596): 1432-42.
48. Lavalley PC, Meseguer E, Abboud H, et al. A transient ischaemic attack clinic with round-the-clock access (SOS-TIA): feasibility and effects. *The Lancet Neurology* 2007; **6**(11): 953-60.
49. Luengo-Fernandez R, Gray AM, Rothwell PM. Effect of urgent treatment for transient ischaemic attack and minor stroke on disability and hospital costs (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. *The Lancet Neurology* 2009; **8**(3): 235-43.
50. Saver JL, Smith EE, Fonarow GC, et al. The Golden Hour and Acute Brain Ischemia: Presenting Features and Lytic Therapy in Over 30,000 Patients Arriving Within 60 Minutes of Onset. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2010; **41**(7): 1431-9.
51. Documento Commissione Urgenza-Emergenza - Ministero della Salute
52. Santini, Francesca Osservazione Breve Intensiva: l'esperienza dell'Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana. Analisi retrospettiva con uno sguardo al futuro.Tesi di specializzazione, 30-06-2014
53. Schneck MJ. Understanding the PROFESS Study for Secondary Stroke Prevention. *Current treatment options in cardiovascular medicine* 2009; **11**(3): 221-31.
54. Diener HC, Bogousslavsky J, Brass LM, et al. Aspirin and clopidogrel compared with clopidogrel alone after recent ischaemic stroke or transient ischaemic attack in high-

risk patients (MATCH): randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet (London, England)* 2004; **364**(9431): 331-7.